

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N°

AMINOGRAMMES PLASMATIQUES AVANT ET APRES PERFUSION
DE DEUX SOLUTES D'AMINO-ACIDES
AU COURS DE L'ALIMENTATION PARENTERALE EXCLUSIVE



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 18 Mars 1977

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Claude GRANTHIL

né le 8 Septembre 1946

à Annecy

UNIVERSITY LIBRARY - LEIDEN

U. S. N. - MEDICAL DEPARTMENT - ALABAMA

ALABAMA 1911 - 12

ALABAMA 1911 - 12
DEPARTMENT OF MEDICAL DEPARTMENT
ALABAMA 1911 - 12



UNIV. LEIDEN

BIBL.

ALABAMA 1911 - 12
DEPARTMENT OF MEDICAL DEPARTMENT
ALABAMA 1911 - 12

ALABAMA

ALABAMA 1911 - 12

ALABAMA 1911 - 12

ALABAMA 1911 - 12

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice-Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. PONCET

Troisième vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. le Professeur M. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. M. le Pr. R. GUILLET
Directeur ; M. A. MI LLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur M. le Professeur J. DELNAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur Mlle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur M. le Professeur J. MATHIEU

A notre Jury de Thèse:

- 1e Professeur R.DELEUZE
- 1e Professeur R.CREYSSEL
- 1e Docteur P.BOULETREAU
- 1e Professeur G.FRANCOIS

Ce travail est dédié en remerciement
au personnel médical et paramédical
du Département d'ANESTHESIE-REANIMATION
Centre-Ville de Marseille.

P L A N (3 - 7)

INTRODUCTION

CHAPITRE I - METABOLISME DES ACIDES AMINES

1°. Incorporation aux protéines

2°. Catabolisme

- . Les réactions mises en jeu
- . Devenir des acides aminés

CHAPITRE II - MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE III - RESULTATS

1°. Résultats globaux

2°. Etude analytique

Les valeurs témoins

L'acidoamminemia media totale

L'aminogramme plasmatique normal

Variations physiologiques

- . variations en fonction des types de prélèvements
- . en fonction de l'âge : prématuré
 enfant
 vieillard
- . en fonction du sexe
- . la grossesse et le cycle menstruel
- . en fonction du rythme nycthéméral
- . au cours de l'effort

Variations pathologiques

1/ Etat de jeûne

- Etat de jeûne chez l'adulte
 - . consommation obligatoire de glucose
 - . le jeûne bref
 - . le jeûne prolongé :
 - au cours de la 1ère phase
 - au cours de la 2ème

- Etat de jeûne chez l'enfant
- Le jeûne chez l'obèse :
 - au niveau hépatique
 - au niveau rénal

2/ Variations au cours des carences protidiques

3/ Stress et infection

Les aminogrammes au cours des perfusions

L'acido₂émie totale : après H.N.P. 20
après T.G.C.

L'aminogramme plasmatique

1/ La toxicité aiguë des acides aminés :
chez l'animal
chez l'homme

2/ Nos résultats

Les aminogrammes 3 heures après la fin des perfusions d'acides

L'acido₂émie totale :
après l'H.N.P. 20
après T.G.C.

L'aminogramme

- 1/ Comparaison de l'aminogramme entre sujets témoins et sujets perfusés avec l'H.N.P. 20 (en cours de perfusion et 3 heures après la fin)
- 2/ Comparaison entre sujets témoins et sujets perfusés avec le T.G.C. (en cours de perfusion et 3 heures après la fin)
- 3/ Comparaison entre les deux solutés pendant et 3 heures après perfusion :
 - . pendant les perfusions d'H.N.P. 20 et de T.G.C.
 - . 3 heures après la fin de la perfusion d'H.N.P. 20 et de T.G.C.

CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

(3, 7)

Depuis la première description d'une perfusion intra-veineuse à l'animal en 1670, certaines dates ont marqué l'évolution de l'alimentation parentérale. La première perfusion de glucose fut réalisée chez l'animal par C. BERNARD en 1843, puis chez l'homme en 1896 par BIELD et KAUSS. Les perfusions glucidiques n'entrent cependant dans la pratique courante que vers 1930.

Les hydrates de carbone sont alors utilisés afin de couvrir les besoins énergétiques. Au même moment, CUBERTSON démontre le caractère inévitable du catabolisme de jeûne ou de la période post-opératoire. Cinq ans plus tard, les premières émulsions lipidiques permettent une augmentation de l'apport énergétique, sans pourtant résoudre le problème du catabolisme azoté.

En 1939, ELMAN et WEINER (14, 15) réalisent la première perfusion protidique. Depuis cette date, et malgré une somme considérable de travaux, si la nécessité d'un apport azoté n'est plus fondamentalement remise en cause (6, 11, 23), la qualité de cet apport azoté reste le principal sujet de discussion (51, 52, 64).

L'apport azoté parentéral est-il équivalent à un apport entéral, alors que les acides aminés sont directement délivrés aux tissus -y compris le tissu hépatique- par voie artérielle ? Cet apport doit-il être continu ou intermittent ? Dans ce cas, n'atteint-on pas des concentrations toxiques (11) ? Surtout, compte-tenu du métabolisme propre de chacun des amino-acides, existe-t-il un soluté idéal (27, 32, 34) ? Les acides aminés essentiels sont-ils les seuls à être indispensables ? Quel est le devenir des amino-acides non essentiels lorsqu'ils sont perfusés en grande quantité (16) ?

Nous avons tenté de répondre à ces questions par la détermination des aminogrammes plasmatiques de 15 patients hospitalisés en Réanimation, au cours de perfusions de L-amino-acides cristallisés. Nous avons suivi leurs variations trois heures après la fin de perfusion de deux solutés différents : le Trophysan glucidique concentré et l'H.N.P. 20.

Nous les avons comparés à huit aminogrammes témoins, obtenus chez deux sujets sans apport azoté depuis 12 heures.

Nous apprécierons la valeur qualitative des deux solutés par comparaison à l'aminogramme normal.

La connaissance du métabolisme des acides aminés est indispensable pour la bonne compréhension de l'intérêt de l'apport azoté parentéral, dans son aspect qualitatif et quantitatif. Aussi rappellerons-nous dans un premier chapitre le métabolisme des acides aminés.

C H A P I T R E I

METABOLISME DES ACIDES AMINES

(13, 22, 24, 34, 36, 43, 44.)

Les acides aminés sont les éléments structuraux de base de toutes les protéines. Ils peuvent être incorporés aux protéines, catabolisés, ou éliminés dans les urines.

1°. Incorporation aux protéines

La synthèse protidique se déroule au niveau des ribosomes où se localise l'action de l'ARN-messager.

Les acides aminés sont activés par des aminoacyl-ARN-synthétase, spécifiques de chaque acide aminé en présence d'ATP.

Un ARN de transfert spécifique fournit un aminoacyl-t-ARN qui se fixera sur l'ARN-messager ribosomal. Les différents acides aminés sont alors intégrés dans la molécule protidique en cours de synthèse selon un ordre déterminé et transcrit à partir de l'ADN.

2°. Le catabolisme des acides aminés

met en jeu trois types de réactions :

- . désamination oxydative
- . transamination
- . décarboxylation.

Leur devenir est variable :

- . certains acides aminés ont un rôle particulier,
- . tous participent finalement à l'uréogénèse,
- . les résidus non azotés sont dégradés dans la néoglucogénèse et/ou la cétogénèse.

1/ Les réactions mises en jeu

a. Les réactions de désamination-oxydative

Toutes les réactions de désamination se déroulent selon le schéma général suivant :



Une oxydase ou déhydratase transforme un acide aminé en l'acide α -cétonique correspondant, grâce à une déshydrogénation. Le composé intermédiaire est un acide α iminé ($\text{R} - \underset{\text{NH}}{\underset{||}{\text{C}}} - \text{COOH}$).

Certaines de ces oxydases sont ubiquitaires et non spécifiques ; leur rôle n'est pas très important chez l'homme. D'autres sont très spécifiques et ont probablement un rôle plus important en physiologie humaine. Elles nécessitent pour agir la présence de phosphate de pyridoxal. On connaît la déshydratase de la sérine, de la thréonine, de l'homosérine.

La réaction de désamination de l'acide L-glutamique est une des plus importantes réactions d'amination-désamination décrites à cause de sa réversibilité.

L'acide glutamique est en effet le seul acide aminé de l'organisme à pouvoir être synthétisé à partir d'un acide α -cétonique ($\text{R} - \underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} - \text{COOH}$) et d'une molécule

d'ammoniac inorganique. Le schéma de cette réaction est le suivant :



b. Les réactions de transamination

Elles permettent le passage d'un groupement aminé d'un acide aminé à un acide α -cétonique sans formation d'ammoniaque libre. Les enzymes catalysant cette réaction sont appelées amino-transférases (Transaminases).

Le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

De très nombreuses réactions de transamination sont possibles, mais seul un petit nombre d' amino-transférases a été purifié : l'asparate amino-transférase (glutamate

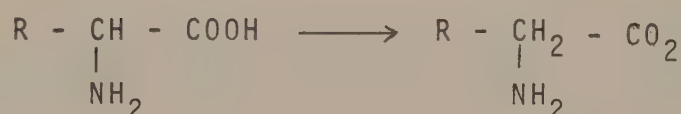
oxalo-acétate transaminase ou S.G.O.T.), l'alanine amino-transférase (glutamate pyruvate transaminase ou S.G.P.T.), la tyrosine α -cétoglutarate transaminase. La spécificité des amino-transférases est très grande.

Ces réactions sont très importantes, puisque tous les acides aminés non essentiels peuvent être synthétisés à partir du glutamate par le jeu de transaminations sur les acides α -cétoniques correspondants.

Inversement, ces réactions permettent l'entrée de l'ammoniac dans le cycle de l'urée à partir de tous les acides aminés après transamination sur l'acide glutamique.

c. Les réactions de décarboxylation

En présence de décarboxylase, les acides aminés fournissent du CO_2 et une amine selon la réaction suivante :



On connaît une série de décarboxylases spécifiques dont l'action permet la synthèse de substances appelées amines biogènes, capables de modifier certaines fonctions cellulaires, ou qui interviennent comme précurseurs de certaines hormones, ou encore comme constituants de coenzymes. On peut citer :

- . La décarboxylase de l'acide L-glutamique présente dans le cerveau, et qui conduit à la formation d'acide γ -aminobutyrique indispensable dans le métabolisme de certains neurones inhibiteurs.
- . La décarboxylase de l'histidine qui conduit à la formation d'histamine, vasodilatateur puissant et stimulant de la sécrétion d'acide chlorhydrique au niveau de la muqueuse gastrique.
- . La cadavérine formée par décarboxylation de la lysine, la putrescine formée par décarboxylation de l'ornithine, la sérotonine formée par décarboxylation du 5-hydroxytryptophane.

2/ Le devenir des acides aminés

Selon les voies métaboliques suivies, on distingue trois catégories d'acides aminés, les acides aminés gluciformateurs, les acides aminés cétoogènes et les acides aminés mixtes.

A C I D E S A M I N E S

GLUCOFORMATEURS

CETOGENES

MIXTES

alanine

leucine

isoleucine

ac. glutamique

tyrosine

ac. aspartique

phénylalanine

glycine

lysine

valine

arginine

cystine

histidine

proline

sérine

méthionine

tryptophane

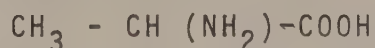
thréonine

Nous allons envisager le métabolisme propre de chacun des acides aminés.

* ALANINE - ACIDE GLUTAMIQUE - ACIDE ASPARTIQUE

Tous trois sont des acides aminés glucoformateurs et non indispensables.

* L'ALANINE (33)



ou acide α -amino propionique

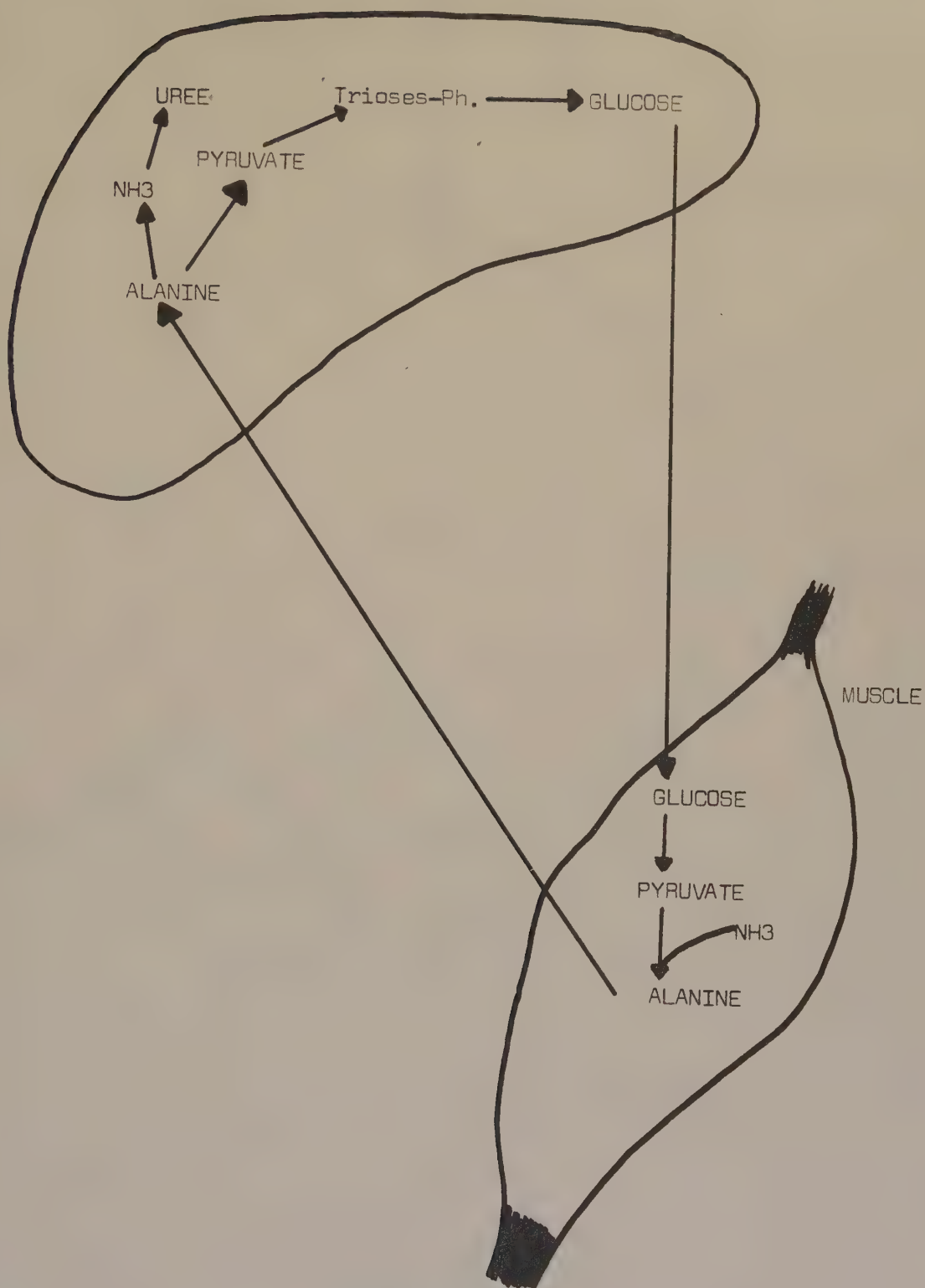
P.M. = 89,09

In vitro, l'alanine est modérément désaminée par la L-déshydrogénase. Sa transamination avec le glutamate est par contre extrêmement active en présence de coeur de porc. L'acide α -cétonique résultant de cette transamination est le pyruvate.

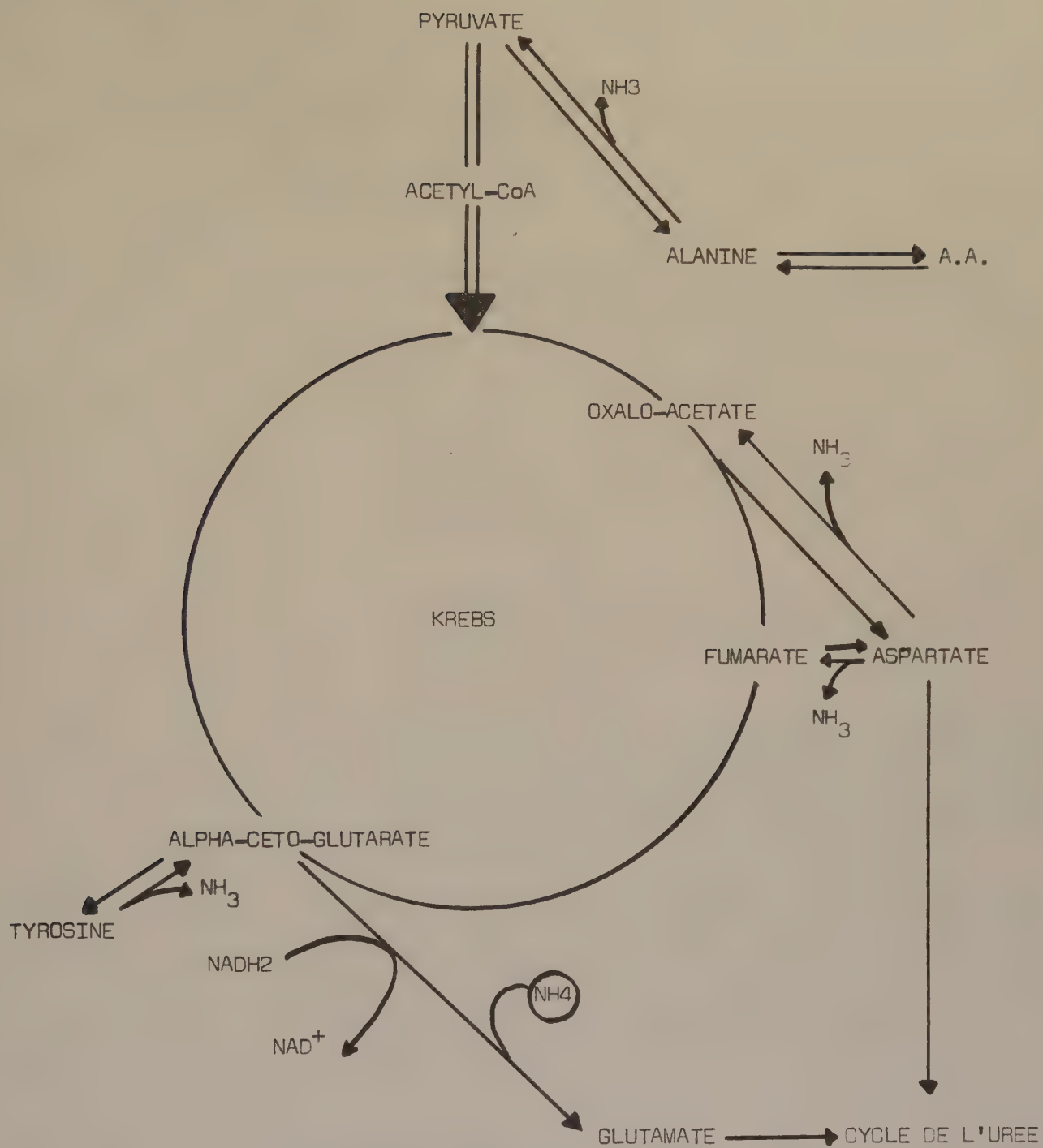
In vivo, cette réaction est capitale puisqu'elle est la réaction clef du cycle glucose-alanine décrit par FELIG et WAHREN (21, schéma N° 1).

L'alanine est libérée en permanence par le tissu musculaire, comme en témoigne l'étude des concentrations plasmatiques de cet acide aminé avant et après la traversée d'un groupe musculaire (étude de la différence artérioveineuse au niveau d'un bras ou d'une jambe par exemple).

FOIE



CYCLE ALANINE GLUCOSE, d'après FELIG et WAHREN (1971)



SCHEMA N° 2

L'alanine est ensuite captée par le foie pour y être transformée en glucose. Ces échanges représentent au repos 35 à 40 % du total des échanges des acides aminés.

L'intérêt du cycle alanine-glucose est au moins double :

- . le transport des groupements NH_3 libérés par le tissu musculaire est assuré jusqu'au tissu hépatique, limitant ainsi une éventuelle hyperamoniémie. L'origine des groupements NH_3 est multiple (schéma N° 2) :
 - la valine, la leucine et l'isoleucine sont préférentiellement dégradées par le tissu musculaire. Leur catabolisme fournit en abondance des groupements NH_3 et des acides α -cétoniques ;
 - l'augmentation de l'activité enzymatique du cycle de KREBS s'accompagne d'une augmentation de la désamination de l'aspartate en oxalo-acétate.
 - enfin, on observe au cours de l'effort une augmentation de l'interconversion des bases puriques : il y a augmentation de la formation de fumarate à partir de l'aspartate et donc, augmentation de la libération de radicaux NH_3 .
- . la transamination du pyruvate avec le glutamate est particulièrement active. La formation du glutamate par la voie d'une amination réductrice, à partir de l' α -cétoglutarate permet l'oxydation d'une molécule de NADH_2 , indispensable à l'oxydation de l'acide lactique (voir Métabolisme de l'acide glutamique).

* L'ACIDE GLUTAMIQUE



ou acide α -aminoglutarique

P.M. = 147,13

Cet amino-acide occupe une place unique dans le métabolisme cellulaire, puisqu'il constitue un lien important entre le métabolisme des acides aminés et celui des glucides.

REACTION D'AMINATION-DESAMINATION

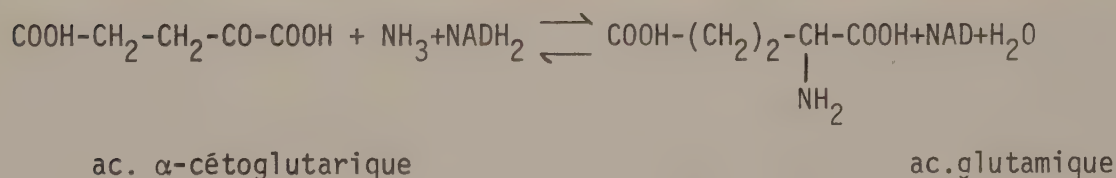
Elle se fait grâce à la NAD-oxydoréductase de l'acide L-glutamique, enzyme hautement spécifique. L'enzyme a été isolée puis cristallisée à partir du foie de boeuf. Son P.M. est de 1 000 000. Elle est facilement dissociable en unités de P.M. 250 000 ; cette dissociation s'accompagne d'une perte de l'activité vis-à-vis du glutamate, mais apparaît alors une activité déshydrogénasique vis-à-vis de la L-alanine. Cette unité de P.M. 250 000 peut, elle-même, être dissociée en unités plus petites de P.M. voisin de 20 000, dont l'activité est encore mal connue. La dissociation de l'enzyme est favorisée par la dilution, les stéroïdes, tandis que la polymérisation est favorisée par certains acides aminés (L-leucine).

L'enzyme contient 2 à 4 atomes de zinc. Les substances complexant le zinc sont donc des inhibiteurs enzymatiques.

Le cofacteur est le NAD.

Grâce à la NAD-oxydoréductase, l'acide glutamique est le seul acide aminé que l'organisme puisse synthétiser à partir de l'ammoniac inorganique et d'un acide α -cétonique. Tous les autres acides aminés non essentiels (a.a.n.e.) sont synthétisés par transamination d'une molécule d'acide glutamique sur l'acide α -cétonique correspondant. L'amination réductrice de l' α -cétoglutarate est donc la plus importante réaction fixatrice d'ammoniac de l'organisme (schéma N° 2).

Le schéma de la réaction est le suivant :



REACTION DE TRANSAMINATION

Cette réaction est capitale puisqu'à partir du glutamate, tous les acides aminés non essentiels peuvent être synthétisés par le jeu de transaminations successives.

Inversement, lors du catabolisme des acides aminés, ce sont les réactions de transamination qui permettent la synthèse de l'urée dans le cycle de l'ornithine.

LA REACTION DE DECARBOXYLATION

de l'acide L-glutamique est certaine, bien que l'équilibre de la réaction soit en faveur de la formation d'amine . La décarboxylase est présente dans le cerveau et conduit à la formation d'acide γ -amino-butyrique, molécule indispensable au fonctionnement de certains neurones.

Le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

* LA GLUTAMINE

est le β -monoamide de l'acide glutamique ou acide α -amino- γ -carbamyl-butyrique

P.M. = 146,15



DESAMIDATION

La glutaminase responsable de la réaction est présente dans de nombreux tissus animaux. Sa spécificité est très grande ; son activité est accrue en présence d'anions divalents (phosphates, sulfates, arseniates). La réaction libère une molécule d'ammoniac et une molécule de glutamate.

TRANSAMINATION

Le pyruvate est un excellent activateur de la transamination de la glutamine. Une aminotransférase permet le transfert du groupement α aminé sur le pyruvate. L'acide glutaramique formé est décomposé en acide α -céto-glutarique et NH_3 par une amidase qui accompagne la transamination. La réaction est donc irréversible. La glutamine fournit son groupement amidé dans la synthèse des purines.

* L'ASPARTATE (ou acide amino-succinique)

P.M. = 133,10



L'acide aspartique n'est pas un substrat de L-amino-déshydrogénase de GREEN. Il n'existe pas non plus de déshydrogénase spécifique de l'acide L-aspartique chez

les mammifères. On a par contre isolé une oxydoréductase de l'acide D-aspartique dans le foie et le rein de lapin.

La transamination de l'aspartate est extrêmement facile.

Cependant le mécanisme peut être assez complexe, nécessitant une double réaction : en effet, dans les extraits de coeur de porc, la transamination de l'aspartate sur le pyruvate s'effectue d'abord sur l' α -cétoglutarate, avec formation intermédiaire de glutamate. La réaction libère l'acide oxalo-acétique.

L'aspartate fournit son groupement aminé dans la synthèse des purines. La réaction libère alors une molécule de fumarate par molécule d'aspartate utilisé.

L'aspartate est aussi un constituant des bases pyrimidiques.

Son α -décarboxylation conduit à la formation de β -alanine ; l'enzyme catalysant la réaction n'a pas été isolée chez les mammifères. La formation d'alanine après décarboxylation portant sur le carbone 4 n'a été signalée que chez les micro-organismes.

Enfin, l'acide aspartique permet la transformation de la citrulline en arginine dans le cycle de l'urée. La réaction libère là encore une molécule de fumarate.

* L'ASPARAGINE

β -monoamide de l'acide aspartique ; acide α -amino- β - carbamyl propionique

P.M. = 132,10



La réaction asparagine - acide α -cétonique a été mise en évidence dans le foie et le rein. Etant donné sa réversibilité, de nombreux acides aminés peuvent être à l'origine de l'asparagine.

La désamination de l'asparagine avec production d'ammoniac est possible en présence d'asparaginase, enzyme très répandue et hautement spécifique.

* CYSTEINE

acide α -amino- β - thiol-propionique

P.M. = 121,16

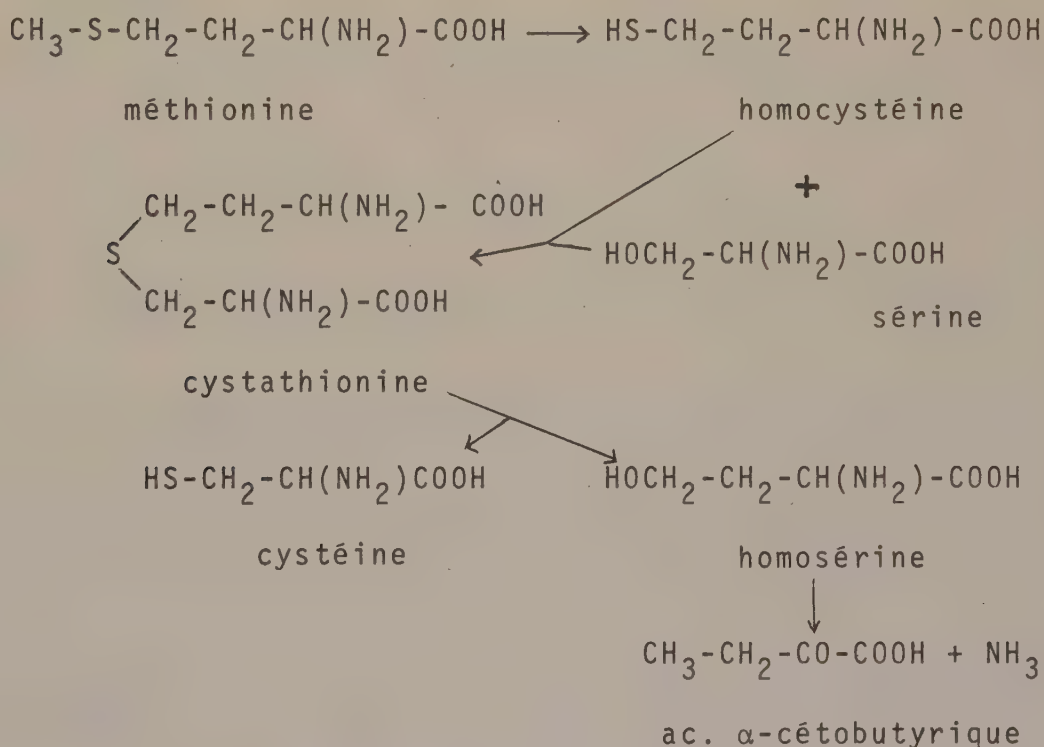


Acide aminé glucoformateur, non indispensable.

La principale particularité de la cystéine est de former un système redox avec la cystine.

Son squelette carboné provient de la sérine, tandis que le soufre est apporté par la méthionine chez les mammifères.

La synthèse peut être schématisée de la façon suivante :



La cystathionine est formée par la condensation de la sérine et de l'homocystéine (produit de la déméthylation de la méthionine) ; elle est présente en quantité importante dans le cerveau des mammifères. Son rôle biologique exact est inconnu.

La cystathionine donne aussitôt la cystéine et l'homosérine. Celle-ci est rapidement transformée en acide α -cétobutyrique.

Le catabolisme de la cystéine conduit à la formation d'acide pyruvique et, de sulfate inorganique après transamination.

Après une double oxydation, et une décarboxylation on obtient la taurine.

La cystéamine résulte de la décarboxylation de la cystéine ; elle est présente dans le Co-A (la décarboxylation interviendrait alors que la cystéine est déjà liée à l'acide pantothénique).

Enfin, la cystéine participe à la synthèse du glutathion.

* CYSTINE

β -disulfure di-(α -amino-propionique)

P.M. = 240,30

$\text{COOH}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$

Acide aminé non indispensable et glucoformateur.

La cystine est facilement réduite en cystéine en présence de glutathion.

Le système responsable de la synthèse de la cystine à partir de 2 molécules de cystéine n'est pas connu. La synthèse de cystine nécessite des ions cuivreux ou ferreux.

* SERINE

Acide α -amino- β -hydroxypropionique

P.M. = 105,09

$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$

Acide aminé non indispensable, gluco-formateur.

Elle est utilisée principalement sous forme de

phosphosérine dans les phosphoprotéines (vitelline, caséine).

Sa synthèse s'effectue chez les mammifères à partir d'un intermédiaire du métabolisme glucidique : l'acide phospho-3-glycérique.

La première étape est la déshydrogénation de l'acide phospho-3-glycérique en acide phospho-3-hydroxypyruvique, en présence de N.A.D. La seconde étape est la transamination de l'acide phospho-3-hydroxypyruvique sur le glutamate, qui donne naissance à la phospho-sérine. Celle-ci est ensuite hydrolysée en sérine et orthophosphate. Cette voie métabolique est la plus probable, mais l'hydrolyse de la liaison ester pourrait intervenir beaucoup plus tôt, la suite des réactions restant identique (Schéma N° 3).

La synthèse de la sérine est aussi possible, du moins chez les bactéries, à partir du formiate et du glycocolle. La réaction nécessite l'intervention de l'acide folique et du phosphate de pyridoxal.

La décarboxylation de la sérine conduit à l'éthanolamine, constituant des phospholipides (en fait décarboxylation de la phosphatidyl-sérine conduisant à la phosphatidyl-éthanolamine).

La sérine est déshydratée en présence d'une L-sérine hydro-lyase, avec formation d'acide pyruvique et de NH_3 . Cette réaction nécessite du phosphate de pyridoxal, et représente la voie principale du métabolisme de cet acide aminé.

* GLYCOCOLLE

glycine, acide amino-acétique

P.M. = 75,07

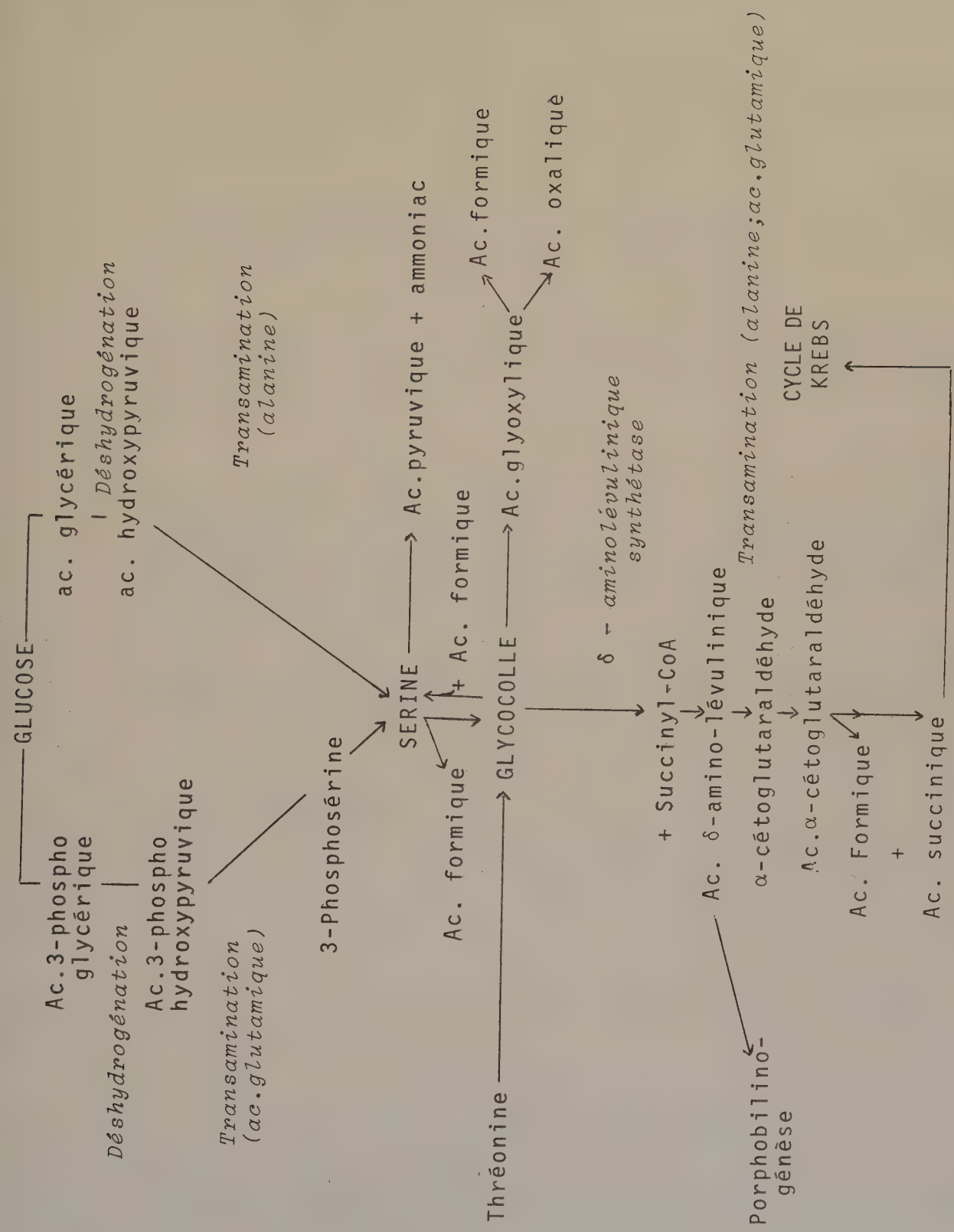
$\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$

Acide aminé non indispensable et gluco-formateur.

Le passage de la sérine au glycocolle a été démontré par l'injection de sérine marquée (SHEMIN). La réaction libère une molécule d'acide formique. Cette réaction est réversible. L'acide formique peut d'ailleurs provenir lui-même du glycocolle selon la réaction :

glycocolle $\longrightarrow$ acide glyoxylique $\longrightarrow$ acide formique

après transamination avec un α -cétoglutarate (Schéma 3).



SCHEMA N° 3

L'interconversion sérine-glycocolle est catalysée par l'acide tétra-hydro-folique et le phosphate de pyridoxal.

Le glycocolle est insensible à l'action de la L- et de la D-amino-acide déshydrogénase. Il est désaminé en présence d'une oxygène oxydo-réductase spécifique, en acide glyoxylique et NH_3 ; le coenzyme est le F.A.D. (Schéma N° 3).

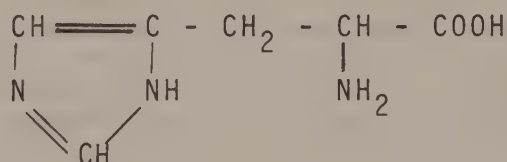
La transamination du glycocolle fournit également l'acide glyoxylique. L'acide glyoxylique formé peut s'oxyder en acide oxalique ou se transformer en acide formique par décarboxylation oxydative (Schéma N° 3).

Une autre voie importante du catabolisme du glycocolle est sa condensation avec une molécule de succinyl-CoA. La réaction fournit l'acide α -amino- β -cétoadipique, aussitôt décarboxylé en acide δ -amino-lévulinique (Schéma N° 3).

L'acide δ -amino-lévulinique est le premier maillon de la synthèse des porphyrines. Il peut également être désaminé en α -cétoglutaraldéhyde, puis oxydé en α -cétoglutarate. Cette voie représente un véritable court-circuit sur le cycle de KREBS représentant le cycle de SHEMIN. Au cours de ce cycle, une molécule de glycocolle est complètement oxydée en CO_2 et H_2O .

Hormis les porphyrines, le glycocolle participe à la synthèse des bases puriques, de la créatine, du glutathion, des acides biliaires et de l'acide hippurique.

* HISTIDINE



acide α -4-amino- β -(4-imidazole)-propionique

P.M. = 155,16

Acide aminé glucoformateur non essentiel

Elle est indispensable chez l'insuffisant rénal. Des études récentes tendent à en démontrer le caractère indispensable chez le sujet sain.

L'histidine est peu transaminée in vitro, et très faiblement désaminée par la L-amino-acide déshydrogénase de GREEN. In vivo, la désamination et la transamination

oxydative donnent naissance à l'acide imidazole pyruvique et à ses homologues inférieurs : acide imidazole acétique et imidazole lactique. L'acide imidazole pyruvique est excrété tel quel dans les urines.

La L-histidine est transformée en acide glutamique par un complexe enzymatique d'origine hépatique, contenant comme cofacteur l'acide tétrahydrofolique.

La première étape est sous la dépendance de l'histidine ammoniac-lyase, aboutissant à la formation d'acide urocanique. Cette réaction est irréversible.

L'acide urocanique est secondairement dégradé par ouverture du cycle imidazole en α -formimino-L-glutamique, avec formation intermédiaire d'acide imidazolone-propionique. L'acide α -formimino-L-glutamique fournit l'acide L-glutamique et l'acide formimino-tétrahydrofolique, grâce à la formiminoglutamique-transférase.

La décarboxylation de l'histidine en histamine est un processus métabolique important à cause des propriétés physiologiques de la base formée. Une double oxydation conduit à la formation d'acide imidazole acétique à partir de l'histamine. La décarboxylation de l'histidine ne représente que 1 % du métabolisme de cet acide aminé.

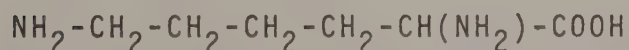
La 1-méthyl-histidine et la 3-méthyl-histidine sont excrétées normalement dans les urines.

La biosynthèse de l'histidine n'est pas connue chez l'homme. SWENDSEID (56) en a d'ailleurs récemment discuté le caractère indispensable chez l'homme sain. En effet, l'impossibilité pour le sujet normal de maintenir un taux plasmatique et tissulaire d'histidine normal lors d'un régime carencé en histidine, s'accompagne d'une négativité de la balance azotée. Ces constatations sont identiques à celles faites chez l'insuffisant rénal chronique, chez qui l'histidine est connue comme acide aminé indispensable, ou du moins comme ne pouvant être totalement remplacé lors des régimes totalement carencés en histidine.

* LYSINE

acide α - ϵ -diamino-n-caproïque

P.M. = 146,19



Acide aminé essentiel, à la fois glucoformateur et cétogène,

la lysine ne participe pas aux réactions de transamination ;

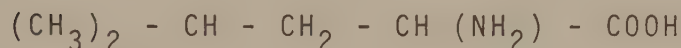
elle est cependant désaminée grâce à une oxydase hépatique dont l'action a pour résultat la formation d'acide α -céto- ϵ -aminocaproïque. Cette voie métabolique aboutit soit à la formation d'acéto-acétyl-CoA, soit, du moins chez le rat, à la formation d'acide α -céto-glutarique.

La décarboxylation de la lysine fournit la cadavérine, présente dans les ribosomes, et dont le rôle biologique demeure imprécis.

* LEUCINE

acide α -amino-isocaproïque

P.M. = 131,18



Acide aminé essentiel, seul acide aminé uniquement cétogène.

Après transamination, l'acide α -cétonique résultant est l'objet d'une décarboxylation oxydative, avec formation d'un dérivé acyl-CoA à 4 carbones. Son oxydation fournit une molécule d'acéto-acétate et une molécule d'acétyl-CoA.

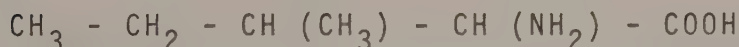
Dans cette voie métabolique, apparaît le β -hydroxy- β -méthyl-glutaryl-CoA, intermédiaire important dans la synthèse des stéroïdes à partir de l'acétyl-CoA.

L'enzyme responsable de la première réaction pourrait être une amino-transférase spécifique, ou agissant sur les trois amino-acides à chaîne latérale ramifiée (valine, leucine, isoleucine).

* ISOLEUCINE

acide α -amino- β - méthyl-n-valérique

P.M. = 131,18



Acide aminé essentiel, glucoformateur et cétogène

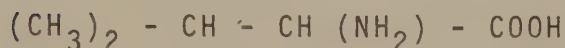
Le schéma général du catabolisme de cet acide aminé est identique à celui de la leucine : transamination

ou désamination oxydative, puis décarboxylation oxydative en présence de CoA aboutissant à la formation d'un acyl-CoA. Le résultat final est la formation d'acétyl-CoA et de propionyl-CoA.

* VALINE

acide α -amino-isovalérique

P.M. = 117,15



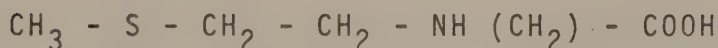
Acide aminé essentiel glucoformateur,

sa dégradation procède également selon des étapes rappelant le métabolisme des acides gras. L'acide propionique résultant rejoint le métabolisme des glucides.

* METHIONINE

acide α -amino- γ -méthyl-thiol-n-butyrique

P.M. = 149,21

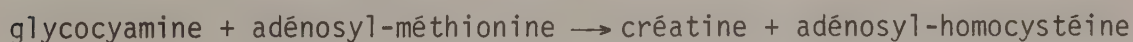


Acide aminé essentiel glucoformateur.

Le rôle biologique principal de la méthionine est de donner son radical méthyl sur un accepteur approprié.

La L-méthionine est tout d'abord activée grâce à l'intervention de l'A.T.P. La S-adénosyl-méthionine se comporte comme un donneur de méthyl ; il en résulte après déméthylation la S-homocystéine. Celle-ci est condensée avec la sérine en cystathionine qui est à l'origine de la synthèse de la cystéine (voir métabolisme de la cystéine). La réaction est irréversible, conférant un caractère indispensable à la méthionine.

Une transméthylation est encore observée dans la synthèse de la créatine, selon la réaction :



Au cours de la formation de la choline, trois radicaux méthyl sont ainsi acceptés par le dérivé phosphoré de l'éthanol-amine (phosphatidyl-éthanolamine, voir métabolisme de la sérine.).

La méthionine est désaminée par la L-amino-acide déshydrogénase et fait partie des acides aminés transaminables. Son catabolisme conduit à la formation d'acide pyruvique.

* THREONINE

β -méthyl-sérine ; ac. α -amino- β -hydroxy-butyrique

P.M. = 119,12



Acide aminé indispensable, glucoformateur.

La thréonine n'est pas sensible à l'action de la L-amino-acide déshydrogénase ; elle est modérément transaminable.

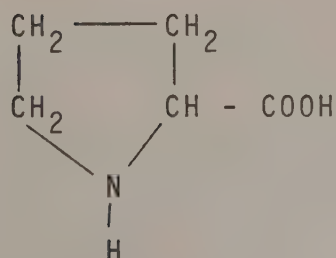
On a décrit cependant chez l'animal (souris, rat, mouton) une déshydratase spécifique : la L-thréonine hydrolyase, activée par le phosphate de pyridoxal. Cette voie fournit de l'acide α -cétobutyrique, qui rentre dans le métabolisme général des hydrates de carbone et de l'ammoniac.

On a également décrit une L-thréonine-acétaldéhyde-lyase, qui catalyse en présence de phosphate de pyridoxal, la scission en glycocolle et acétaldéhyde (la réaction est identique à la scission de la sérine en glycocolle et acide formique). L'acétaldéhyde formé est secondairement oxydé en acide acétique.

* PROLINE

acide pyrrolidine- α -carboxylique

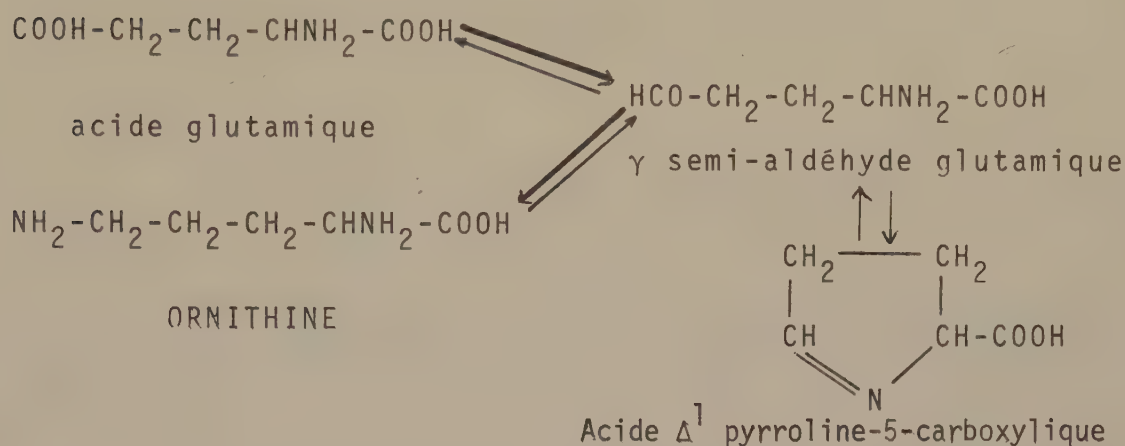
P.M. = 115,13



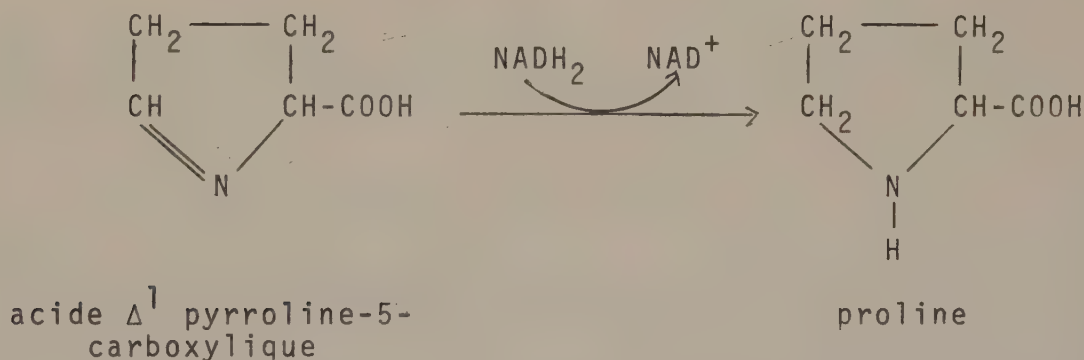
Acide aminé non indispensable, glucoformateur.

Son métabolisme est dominé par la transformation :
acide glutamique $\longrightarrow$ proline $\longrightarrow$ ornithine. Le composé intermédiaire fondamental est le γ -semi-aldéhyde-glutamique, en équilibre avec sa forme cyclisée, l'acide Δ^1 -pyrroline-5-carboxylique.

Le schéma métabolique est le suivant :

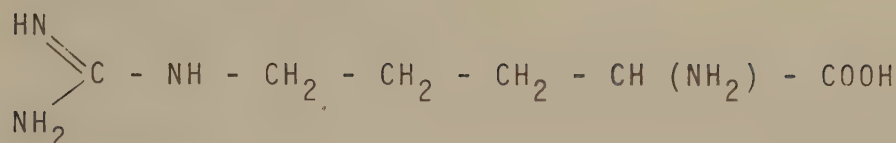


La L-proline NAD-5-oxydoréductase, intra-mitochondriale, assure la transformation :



L'hydroxyproline du collagène dérive de la proline, par hydroxylation de la proline préalablement fixée sur un polypeptide précurseur, le protocollagène. La réaction inverse n'a pas lieu dans l'organisme. La dégradation de l'hydroxyproline se fait par l'intermédiaire du γ -semialdéhyde- γ -hydroxyglutamique, puis de l'acide γ -hydroxyglutamique. Par transamination, on obtient de l'acide α -céto- γ -hydroxyglutarique, hydrolysé en acide pyruvique et acide glyoxylique.

La proline et l'hydroxyproline ne sont directement ni désaminables, ni transaminables.

* ARGININE

acide α -amino- δ -guanidino-n-valérique

P.M. = 174,20

Acide aminé glucoformateur non essentiel,
sauf pour le sujet en période de croissance.

Le métabolisme de l'arginine est intimement lié à celui de l'ornithine et de la citrulline. Ces deux derniers acides aminés n'entrent pas dans la composition des protéines.

La L-amino-acide déshydrogénase de GREEN est sans action in vitro sur l'arginine ; elle est, par contre, assez fortement transaminée.

In vivo le métabolisme de l'arginine est dominé par le processus de transamidation. L'uréogénèse en est un des aspects, mais la réaction caractéristique est celle qui donne naissance à la créatine :

arginine + glyocolle $\longrightarrow$

$\longrightarrow$ glycocyamine + ornithine

La glycocyamine est secondairement méthylée en présence de S-adénosyl-méthionine, forme active de la méthionine, selon la réaction :

glycocyamine + S-adénosyl-méthionine $\longrightarrow$

$\longrightarrow$ créatine + homocystéine

En présence d'arginase, la molécule est scindée en ornithine et en urée, selon un processus équivalent.

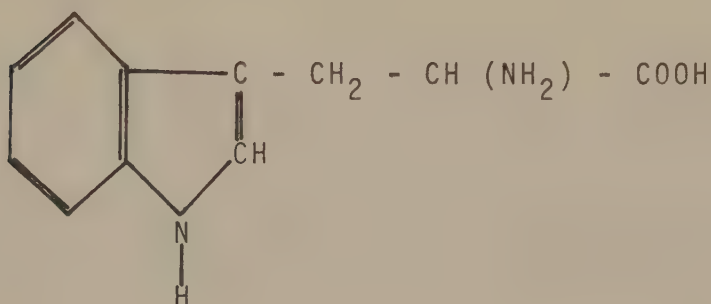
Inversement, de très nombreux acides aminés sont des donneurs effectifs d'azote pour la conversion de la citrulline en arginine ; cependant ces acides aminés sont

d'abord transaminés sur l'oxalo-acétate, avec formation d'acide aspartique qui reste le donneur exclusif d'azote dans la resynthèse de l'arginine.

* TRYPTOPHANE

acide α -amino- β -(3-indolyl)-propionique

P.M. = 204,23



Acide aminé essentiel glucoformateur,

son métabolisme comporte des particularités remarquables :

L'homme ne décompose que partiellement le tryptophane. Les produits de dégradation de cette oxydation incomplète apparaissent dans les urines. Ce sont : l'acide indole-3-acétique, l'acide anthranilique, la cynurénine, l'acide cynurénique et l'acide 8-hydroxycynurénique.

In vitro, le tryptophane est modérément désaminé par la L-aminoacide déshydrogénase, il est par contre assez activement transaminé.

In vivo, la formation d'acide cynurénique et de son composé intermédiaire est augmentée par l'ingestion de tryptophane. La réaction comporte d'abord l'ouverture du cycle pentagonal azoté, puis une déformylation, conduisant à la formation de cynurénine (Schéma N° 4).

Par transamination et cyclisation spontanée, la cynurénine donne l'acide cynurénique.

En présence de cynuréninase, enzyme à phosphate de pyridoxal, présente dans le foie et le rein, la cynurénine fournit de l'acide anthranilique et de l'alanine.

Par oxydation, la cynurénine fournit la 3-hydroxycynurénine dont les destinées sont diverses :

- . par transamination et réarrangement spontané, on obtient l'acide xanthurénique ;

- . en présence de cynuréninase, on obtient l'acide 3-hydroxyanthranilique et l'alanine. L'acide 3-hydroxyanthranilique est à l'origine des acides quinolinique et nicotinique. La dégradation complète de l'acide 3-hydroxyanthranilique conduit à la formation de glutaryl-CoA et à son produit de métabolisme, l'acétyl-CoA.

Ce schéma métabolique explique :

- . la diminution de l'oxydation du tryptophane dans la maladie de HARTNUP, caractérisée par une diminution de l'activité de la L-tryptophane oxygène-oxydoréductase, conduisant à la formation de cynurénine ;

- . l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide xanthurénique, de la cynurénine, de 3-hydroxycynurénine, d'acide cynurénique, dans les avitaminoses B6. La vitamine B6 est le cofacteur de la cynuréninase ;

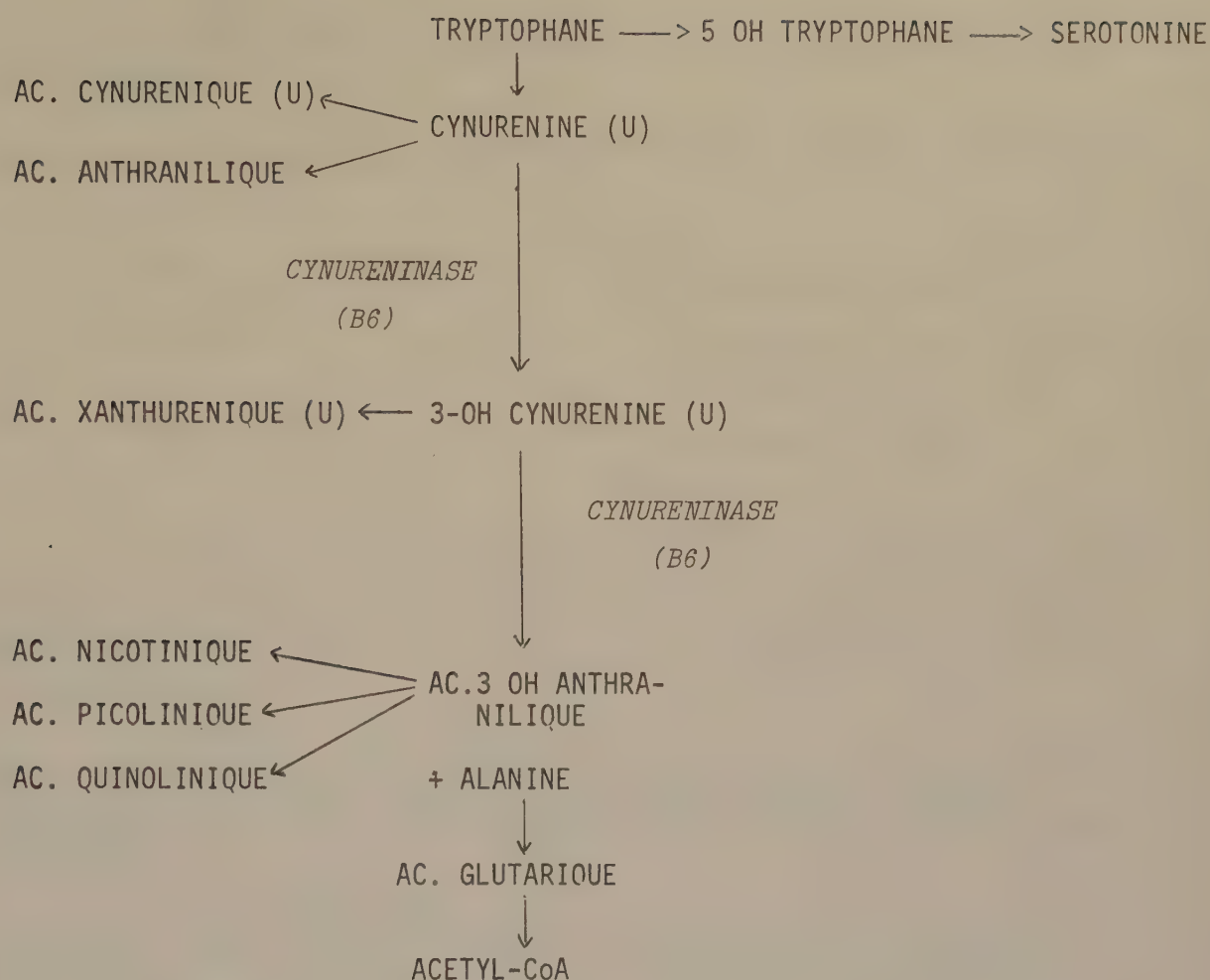
- . l'importance accessoire sur le plan quantitatif de la formation d'acides cynurénique, xanthurénique et nicotinique. La voie métabolique principale est celle conduisant à la formation d'acide glutarique par l'intermédiaire de l'hydroxycynurénine et de l'acide hydroxy-anthranilique.

Une seconde voie métabolique importante passe par les étapes de décarboxylation :

- . le 5-hydroxytryptophane est décarboxylé en 5-hydroxy-tryptamine ou sérotonine ; celle-ci peut, à son tour, être désaminée puis oxydée, conduisant à l'acide 5-hydroxy-indole acétique, composé normal de l'urine.

- . Le même schéma métabolique s'applique au tryptophane, conduisant à la formation de tryptamine, dont le rôle biologique n'est pas connu.

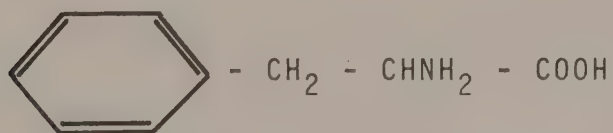
(Schéma N° 4).



SCHEMA N° 4

* PHENYLALANINEacide α -amino- β -phényl-propionique

P.M. = 165,19

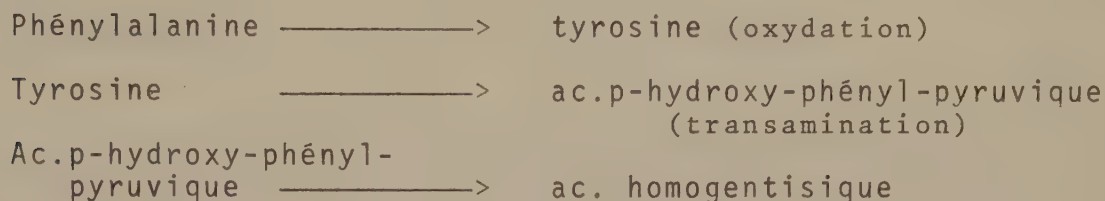


Acide aminé essentiel cétogène.

La phénylalanine est modérément désaminée in vitro par la L-amino-acide déshydrogénase, alors qu'elle est plus activement transaminable.

Les voies métaboliques ont été reconnues grâce à l'étude des désordres dus aux erreurs métaboliques congénitales.

Le passage à l'acide homogentisique (ou alcaptone) peut être schématisé comme suit :



Cette dernière réaction est sous la dépendance d'un système enzymatique complexe, réalisant à la fois l'hydroxylation, l'oxydation, la transposition du noyau quinolique et la décarboxylation de l'acide p-hydroxy-phényl-pyruvique. L'enzyme nécessite des ions Cu^{++} , la vitamine C et le coenzyme Q.

L'acide homogentisique est ensuite oxydé, puis hydroxylé en acide fumarique et acide acétyl-acétique. L'absence de l'oxygénase homogentisique caractérise l'alcaptonurie.

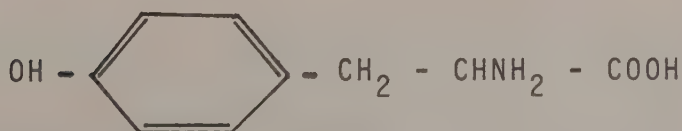
La transamination de la phénylalanine peut être réalisée chez l'homme ; elle conduit à l'acide phényl-pyruvique ; il s'agit d'une voie métabolique normalement quantitativement accessoire, qui conduit à la phényl-acétyl-glutamine, excrétée dans les urines. Dans l'oligophrénie phénylpyruvique, le blocage de l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine dévie son métabolisme vers la production d'acide phényl-pyruvique et d'acide phénylacétique, qui sont alors excrétés en grande quantité dans les urines.

Une troisième voie métabolique est la synthèse des hormones surrénales et de la mélanine.

* TYROSINE

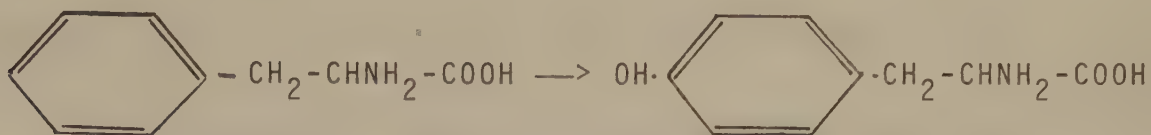
acide α -amino- β -(p-hydroxy-phényl)-propionique

P.M. = 181,19



Acide aminé non essentiel, cétogène.

La tyrosine peut être remplacée par la phénylalanine grâce à la réaction d'oxydation sous la dépendance de la phénylalanine hydroxylase, suivant le schéma :

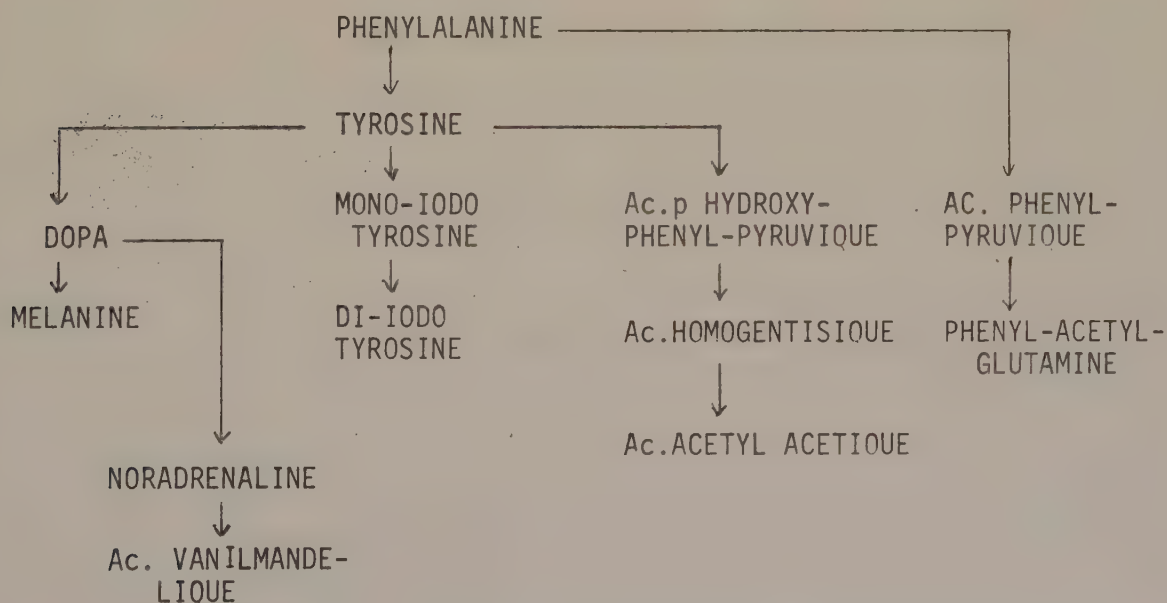


La phénylalanine-hydroxylase fonctionne avec le TPNH_2 comme cofacteur ; elle comporte deux composants protéiques. Son déficit congénital caractérise l'oligophrénie phénylpyruvique, et conduit à la formation d'acide phénylpyruvique en excès.

La tyrosine peut être hydroxylée en DOPA, puis décarboxylée en DOPAMINE, précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline.

La noradrénaline et l'adrénaline sont, elles-mêmes dégradées en acide vanilmandélique.

Une seconde voie métabolique importante est la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. La réaction utilise de l'iode oxydé en ion iodium et de la tyrosine liée aux peptides (Schéma N° 5).



SCHEMA N° 5

En conclusion, bien des points demeurent obscurs dans le métabolisme des acides aminés.

Les voies métaboliques ont été étudiées soit chez l'animal, soit sur *Escherichia coli*. Chez l'homme elles ont été déduites par analogie.

En physiologie humaine, le métabolisme des acides aminés représente une équation à 19 inconnues (TREMOLIERES).

C H A P I T R E I I

MATERIEL ET METHODES

* Dans ce travail, nous nous sommes proposés d'étudier les variations de l'aminogramme plasmatique avant, pendant et après perfusion de solutés d'acides aminés au cours d'alimentations parentérales exclusives chez 14 patients hospitalisés en réanimation.

Le but de l'étude est :

- . de comparer les données obtenues avec celles de la littérature,
- . de comparer les modifications entraînées par deux solutés d'acides aminés (a.a.) : le trophysan glucidique concentré (T.G.C.) et l'H.N.P. 20.

* La technique de perfusion pratiquée dans le Service est la suivante :

. apport de soluté glucosé hypertonique (un litre de sérum glucosé à 30 ou 50 %), réparti sur les 24 heures et perfusé à débit constant à l'aide d'une pompe ; chaque ballon de perfusion apporte les ions, les oligo-éléments, les vitamines et l'insuline nécessaires pour une période de 12 heures ;

. apport protidique discontinu, variable selon le niveau calorique de l'alimentation, en respectant le rapport de 150 à 200 calories non protidiques par gramme d'azote perfusé.

L'apport protidique est couplé à l'apport glucidique grâce à une tubulure en Y. Chaque perfusion d'acides dure au minimum 6 heures et au maximum 8 heures, selon l'apport hydrique désiré.

Dans le cadre de ce travail, chaque perfusion d'acides aminés a été suivie d'une perfusion de glucosé 10 %, également étalée sur 6 à 8 heures.

Rappelons la composition des deux solutés que nous avons étudiés (Tableau I).

ACIDES AMINES	T.G.C.		H.N.P. 20	
	g/l	%	g/l	%
ISOLEUCINE	2,700	3,34	7,038	5,17
LEUCINE	4,300	5,30	11,00	8,09
METHIONINE	4,400	5,40	11,00	8,09
LYSINE	6,680	8,30	13,975	10,28
PHENYLALANINE	3,700	4,60	11,000	8,09
THREONINE	2,700	3,34	4,840	3,56
TRYPTOPHANE	1,600	1,98	2,418	1,78
VALINE	3,700	4,60	7,920	5,82
ARGININE	1,000	1,24	12,000	8,82
GLYCINE	50,000	62,00	14,000	10,29
Ac. ASPARTIQUE	-	-	7,000	5,15
Ac. GLUTAMIQUE	-	-	10,000	7,35
ALANINE	-	-	8,000	5,88
CYSTEINE	-	-	1,000	0,74
HISTIDINE base	-	-	2,250	1,65
HISTIDINE HCl	-	-	2,163	1,59
ORNITHINE HCl	-	-	3,570	2,62
PROLINE	-	-	6,000	4,41
SERINE	-	-	1,000	0,74
TYROSINE	-	-	0,400	0,29

TABLEAU I

Les différences essentielles entre les deux solutés sont :

- . l'absence de sorbitol dans l'H.N.P. 20
- . l'apport azoté global est respectivement de 13,10 g et de 20 g par litre
- . le T.G.C. apporte 8 acides aminés essentiels et 2 non essentiels ; l'H.N.P. 20 apporte au contraire 20 acides aminés utilisés dans les synthèses protéiques dont les 8 considérés comme essentiels
- . les acides aminés essentiels représentent 69,191 g dans un litre d'H.N.P. 20 contre 29,78 g seulement dans le T.G.C.
- . la glycine est présente dans le T.G.C. au taux de 50 g/l , ce qui représente 62 % de l'aminogramme de la solution ; elle ne représente que 14 g/l d'H.N.P. 20, soit 10 % environ de la solution
- . inversement, l'arginine est présente au taux de 1 g/l dans le T.G.C. et de 12 g/l dans l'H.N.P. 20 (respectivement 1,24 et 8,82 %). Tous les acides aminés contenus dans le T.G.C. sont contenus en quantité plus importante dans l'H.N.P. 20 hormis la glycine.

* Les prélèvements

Nous avons réalisé au total 64 aminogrammes plasmatiques. Chaque malade a eu 4 prélèvements effectués de la manière suivante :

- au début de la perfusion d'amino-acides
- 3 heures après le début de la perfusion d'amino-acides,
- à la fin de la perfusion d'amino-acides,
- 3 heures après la fin de la perfusion d'amino-acides.

Les prélèvements ont été effectués indifféremment par ponction veineuse directe à l'un ou l'autre bras, ou par aspiration sur le cathéter veineux central en dehors de toute perfusion d'acides aminés. Dans ce dernier cas, les premiers centimètres cubes de sang sont recueillis à part et jetés, étant donné leur contamination par le liquide de perfusion :

- . 32 prélèvements proviennent de 7 patients perfusés avec de l'H.N.P. 20,
- . 24 proviennent de 6 sujets perfusés avec du T.G.C.,

- . 8 prélèvements ont été effectués chez 2 patients en dehors de tout apport protidique ; ces derniers résultats seront exploités comme témoins,
- . 9 séries de prélèvements ont été effectués aux 4ème-5ème jours de l'alimentation parentérale ; 7 séries de prélèvements ont été effectués après la première semaine d'alimentation parentérale.

Les patients explorés sont tous des malades hospitalisés en réanimation et dont l'état nécessitait une alimentation parentérale exclusive. Etant donné l'impossibilité de comparer directement les aminogrammes de tels sujets avec les valeurs des sujets normaux, nous avons pratiqué huit prélèvements chez 2 patients à distance de toute perfusion protidique. Ces résultats seront exploités comme témoins après les avoir comparés aux valeurs de la littérature.

* Les malades

Tous les patients étaient en alimentation parentérale exclusive depuis au moins quatre jours. Nous n'avons choisi que des sujets dont l'état métabolique nous était apparu relativement équilibré cliniquement et par la méthode d'évaluation approchée des bilans azotés (25, 30).

L'échantillon étudié comprend 8 hommes et 6 femmes dont l'âge moyen est de 41 ans, avec des extrêmes de 18 et 66 ans.

Les 14 patients nous ont fourni 16 séries d'aminogrammes, puisque deux d'entre eux ont été contrôlés deux fois.

BUD... L. : Homme de 20 ans, polytraumatisé de la route : fracture de la diaphyse fémorale, éclatement du larynx.

Aminogramme N° 1 le 27.VIII.1975 : 4ème jour d'alimentation parentérale exclusive.

Pas d'apports protidiques depuis 24 heures, apports caloriques moyens : 1 750 calories/jour

Aminogramme N° 5 le 28.VIII.1975 : 5ème jour d'alimentation parentérale exclusive.

Balance azotée faiblement négative ; apports moyens : 1 900 calories - 10,5 g d'azote.

VEN... P. : Homme de 65 ans, suite de gastrectomie et splénectomie.

Aminogramme N° 2 le 7.VII.1975 : 4ème jour d'alimentation parentérale exclusive.

Pas d'apports azotés depuis 24 heures
Balance azotée faiblement négative. Apports moyens :
1 600 calories.

MAS... N. : Femme de 30 ans, coma post-traumatique.

Aminogramme N° 3 le 9.V.1975 : 7ème jour d'alimentation parentérale exclusive.

Balance azotée équilibrée malgré un traitement par le
SYNACTHENE R*. Apports moyens : 1 300 calories - 11 g
d'azote.

BIG... B. : Homme de 29 ans, colectomie pour maladie de HIRCHPRUNG
avec anastomose iléo-sigmoïdienne compliquée d'une fistule
digestive basse avec syndrome infectieux.

Aminogramme N° 4 le 25.IV.19 75 : 4ème jour d'alimentation parentérale.

Balance azotée équilibrée.
Apports moyens : 2 000 calories - 18 g d'azote.

LON... L. : Homme de 52 ans, éthylique, diabétique et porteur d'une
pancréatite chronique, méningite à pneumocoque, coma.

Aminogramme N° 6 le 16.VII.1975 : 12ème jour de l'alimentation
parentérale.

Catabolisme modéré.
Apports moyens : 1 400 calories - 10,5 g d'azote.

Aminogramme N° 7 le 19.VII.19 75 : 15ème jour d'alimentation
parentérale.

Aggravation de l'état infectieux : septicémie à Providencia.
Catabolisme intense.
Apports moyens depuis le 16 : 1 000 calories - 17 g d'azote.

SAB... A. : Homme de 65 ans, résection totale de l'intestin grêle pour infarctus mésentérique étendu.

Aminogramme N° 8 le 25.VI.1975 : 9ème jour de l'alimentation parentérale exclusive.

Catabolisme modéré (syndrome infectieux).
Apports moyens : 2 400 calories - 15 g d'azote.

ESP... M. : Femme de 30 ans. Péritonite et septicémie à staphylocoque.

Aminogramme N° 9 le 27.VIII.1975 : 4ème jour de l'alimentation parentérale exclusive.

Balance azotée positive.
Apports moyens : 2 300 calories - 19,5 g d'azote.

CHA... M. : Femme de 28 ans. Coma post-traumatique, fracture du maxillaire inférieur.

Aminogramme N° 10 le 25.VI.1975 : 4ème jour de l'alimentation parentérale exclusive.

Balance azotée positive.
Apports moyens : 1 600 calories - 16 g d'azote.

ROU... H. : Homme de 65 ans. Interventions itératives :

le 4.IV.1975 : désobstruction ilio-fémorale gauche.

le 8.IV.1975 : cholécystectomie pour perforation vésiculaire.

le 23.IV.1975 : résection d'une anse grêle pour fistule.

Aminogramme N° 11 le 5.V.1975 : 13ème jour de l'alimentation parentérale exclusive.

Syndrome infectieux persistant. Fistule digestive.
Balance azotée équilibrée.
Apports moyens : 1 800 calories - 13 g d'azote

ARL... E. : Femme de 23 ans. Péritonite et septicémie à staphylocoque.

Aminogramme N° 12 le 21.VIII.1975 : 9ème jour de l'alimentation parentérale exclusive

Balance azotée équilibrée
Apports moyens : 1 800 calories - 15 g d'azote

BOU... B. : Femme de 49 ans, opérée le 10.VIII.1975 pour angiocholite aiguë.

Anurie post-opératoire transitoire, syndrome septicémique
Fistule duodénale.

Aminogramme N° 13 le 21.VIII.1975 : 8ème jour d'alimentation parentérale exclusive.

Balance azotée équilibrée.

Apports moyens : 2 500 calories - 15 g d'azote

FRA... A. : Homme de 66 ans. Gastrectomie élargie pour cancer gastrique
Anastomose oeso-duodénale sur anse jéjunale.

Aminogramme N° 14 le 18.VII.1975 : 5ème jour de l'alimentation parentérale exclusive.

Syndrome infectieux, ictère.

Catabolisme modéré.

Apports moyens : 2 500 calories - 17 g d'azote.

BUS... R. : Homme de 35 ans, épileptique et hémiparétique congénital.
Opéré pour occlusion du grêle.

Aminogramme N° 15 le 5.VIII.1975 : 4ème jour de l'alimentation parentérale exclusive.

Balance azotée équilibrée.

Apports moyens : 1 500 calories - 12 g d'azote

ALT... A. : Homme de 18 ans. Polytraumatisé de la route : fracture de l'aile iliaque droite. Plaie du foie. Fractures de côtes.
Atélectasie pulmonaire. Syndrome infectieux.

Aminogramme N° 16 le 21.VIII.1975 : 8ème jour de l'alimentation parentérale exclusive.

Balance azotée équilibrée.

Apports moyens : 2 500 calories - 15 g d'azote.

Les séries de prélèvements N° 1 et 2 pratiqués à distance d'un apport azoté serviront de témoins.

L'apport azoté était sous forme d'H.N.P. 20 dans les séries de prélèvements N° 3 à 10, et sous forme de T.G.C. dans les séries N° 11 à 16.

Le rapport calorico-azoté ne semble pas toujours respecté. Ceci est dû au fait que nous augmentons l'azote plus rapidement que les calories glucides au début de l'alimentation parentérale.

* Technique de dosage des acides aminés

La technique utilisée est la chromatographie sur colonnes échangeuses d'ions (55).

Les échantillons sanguins recueillis sur E.D.T.A. sont immédiatement centrifugés après déprotéinisation à l'acide sulfo-salicylique à 3 %, selon la technique de DICKINSON (12).

La conservation s'effectue après congélation immédiate à - 26° C.

Principe de dosage

Les acides aminés des liquides physiologiques (plasma et urine) sont analysés après séparation chromatographique par un système bi-colonnes, soit avec des tampons citrate de sodium, soit avec des tampons citrate de lithium et révélation par le réactif à la ninhydrine à l'aide d'un analyseur automatique.

Matériel utilisé

L'analyseur d'acides aminés 5 AH de marque JEOLCO.

A - Séparation chromatographique

- Analyse des acides basiques

colonne : longueur = 25,5 cm
diamètre = 0,8 cm

résine : JEOL LC-R₂

tampon citrate de sodium pH 4,30 (0,45N) et pH 5,10 (0,45N)

régénération : NaOH (0,20N)

débit : 0,84 ml/mn

température des colonnes : 30°C , puis 60°C

- Analyse des acides aminés neutres et acides

colonne : longueur = 49,5 cm
diamètre = 0,8 cm

résine : JEOL LC-R₂

tampon citrate de lithium pH 2,73 (0,25N), pH 3,15 (0,30N) et
pH 3,90 (0,30N)

régénération : LiOH (0,20N)

débit : 0,61 ml/mn

température des colonnes : 30°C, puis 60°C

B - Détection

réactif : Ninhydrine

température du bain-marie de réaction : 95°

temps de réaction : 7'

Système de détection : Deux systèmes optiques à double faisceau, équipés de cellules à débit continu de 2 mm de longueur et d'une source lumineuse à lampe de tungstène réglés à

440 mμ : amino-acides qui donnent une coloration jaune à la ninhydrine

570 mμ : amino-acides qui donnent une coloration bleue à la ninhydrine

Enregistreur : vitesse : 6 cm/heure

C - Etalonnage

L'appareil est étalonné avec une solution contenant les différents acides aminés à un titre connu.

Cette méthode ne permet pas la séparation de l'acide glutamique et de la glutamine. On assiste en effet à une diminution progressive du taux de glutamine, au profit du taux d'acide glutamique qui augmente par désamination spontanée.

A l'encontre de méthodes antérieurement utilisées, elle permet un dosage fiable et reproductible du tryptophane.

* Exploitation des résultats

En raison de l'impossibilité d'obtenir des conditions de prélèvement identiques, nous avons dû éliminer les prélèvements effectués en début et en fin de perfusion des solutés d'acides-amino.

L'étude rend donc compte :

- . des échantillons prélevés en milieu de perfusion des acides-amino ;
- . des échantillons prélevés trois heures après la fin de la perfusion d'acides-amino, les patients étant alors perfusés comme indiqué plus haut, avec du sérum glucosé à 10 %, en Y avec du sérum glucosé à 30 ou à 50 %.

Nous n'avons étudié que les 20 acides-amino perfusés dans l'H.N.P. 20, en excluant en particulier la taurine, l'asparagine, la citrulline, l'acide α -amino-butyrique, la 1-méthyl-histidine et la 3-méthyl-histidine.

Tous les résultats sont exprimés en micromoles par litre de plasma. En raison de la remarque faite plus haut à propos des méthodes de dosage, nous avons présenté dans une seule rubrique l'acide glutamique et la glutamine.

Ceux-ci ont été exploités de façon statistique (calcul de moyenne, écart-type, comparaison de moyennes) sur calculatrice électronique HELWETT PACKARD HP 65.

C H A P I T R E I I I

L E S R E S U L T A T S

I - RESULTATS GLOBAUX

Les valeurs des amino-acidémies totales et celles des 19 acides aminés sont données dans les tableaux suivants :

N° II : à distance d'un apport azoté : les témoins

N° III : 3 heures après la fin d'une perfusion d'H.N.P. 20 et de T.G.C.

N° IV : au milieu de la perfusion d'H.N.P. 20 et de T.G.C.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature que peu d'études systématiques de l'amino-acidémie totale et de l'aminogramme au cours de l'alimentation parentérale chez l'adulte (JACOBSON, in 9 ; 29 ; 41).

Aussi avons-nous d'abord situé nos témoins par rapport aux résultats publiés chez les sujets sains nourris per os.

Ces témoins deviennent alors les sujets de référence pour la comparaison des résultats obtenus lors de l'apport azoté.

AMINOGRAMME	N° 1				N° 2				$\bar{m} \pm 2\sigma$
	8 h	11 h	14 h	17 h	8 h	11 h	14 h	17 h	
ORN	20	19	7	17	29	26	26	29	22 ± 8
LYS	119	94	106	108	136	120	88	104	110 ± 15
HIS	38	41	46	56	54	53	39	42	46 ± 7
TRP	17	23	23	23	28	27	27	20	24 ± 4
ARG	33	32	32	41	50	35	35	30	36 ± 7
ASP	8	1	1	0	8	5	0	7	4 ± 4
THR	59	67	71	78	94	76	74	73	74 ± 10
SER	30	41	37	36	70	47	56	69	49 ± 15
GLU + GLN	351	468	444	455	498	422	479	479	450 ± 46
PRO	44	68	55	81	70	70	89	118	74 ± 23
GLY	82	122	130	158	307	226	228	213	183 ± 73
ALA	151	152	161	277	245	210	310	342	231 ± 75
VAL	107	109	99	120	158	138	139	147	127 ± 21
CYS	35	51	56	46	45	72	91	90	61 ± 21
MET	12	12	12	20	37	18	25	27	20 ± 9
ILE	25	19	17	28	27	14	28	41	25 ± 9
LEU	60	63	60	85	94	78	71	107	77 ± 17
TYR	40	34	35	46	61	60	56	61	49 ± 12
PHE	49	55	58	80	78	78	68	65	66 ± 12
$\Sigma 20$	1 280	1 471	1 450	1 755	2 089	1 775	1 929	2 064	1727 ± 300

TABLEAU II

Aminogrammes des sujets témoins

AMINOGRAMME	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6	N° 7	N° 8	N° 9	N° 10	m $\pm$ 2 σ	N° 11	N° 12	N° 13	N° 14	N° 15	N° 16	$\bar{m} \pm 2 \sigma$
ORN	46	99	50	205	49	61	53	117	85 $\pm$ 55	-	9	19	28	23	30	22 $\pm$ 8
LYS	108	128	161	218	108	113	120	-	137 $\pm$ 40	88	101	66	107	117	207	114 $\pm$ 49
HIS	43	42	30	81	59	59	29	88	54 $\pm$ 22	25	18	26	32	25	69	33 $\pm$ 19
TRP	53	37	56	61	48	27	76	67	53 $\pm$ 16	30	47	34	44	20	63	40 $\pm$ 15
ARG	39	41	50	143	44	51	37	165	71 $\pm$ 52		17	26	28	18	81	34 $\pm$ 27
ASP	6	10	5	7	6	0	6	10	6 $\pm$ 3	4	8	4	17	4	3	7 $\pm$ 5
THR	55	81	141	232	86	98	62	224	122 $\pm$ 70	54	50	32	64	35	162	66 $\pm$ 48
SER	49	80	170	98	68	44	73	116	87 $\pm$ 41	74	82	62	84	51	89	74 $\pm$ 14
GLU +	708	881	519	467	491	632	353	1 019	633 $\pm$ 223	520	644	523	571	506	746	585 $\pm$ 94
GLN																
PRO	62	94	112	175	97	100	154	206	125 $\pm$ 48	58	70	108	125	65	168	99 $\pm$ 43
GLY	145	298	185	376	229	370	123	355	260 $\pm$ 103	424	337	127	345	224	338	299 $\pm$ 106
ALA	205	269	235	639	374	278	100	764	358 $\pm$ 228	162	169	183	162	145	334	193 $\pm$ 70
VAL	174	286	285	394	118	145	167	232	225 $\pm$ 92	142	90	83	101	138	289	141 $\pm$ 77
CYS	85	89	64	86	66	111	65	83	81 $\pm$ 16	83	72	103	70	70	92	82 $\pm$ 13
MET	26	77	39	144	59	48	173	54	76 $\pm$ 53	25	15	20	37	19	42	26 $\pm$ 11
ILE	35	48	37	118	34	34	17	47	46 $\pm$ 30	25	17	19	28	23	49	27 $\pm$ 12
LEU	67	96	92	201	79	65	39	103	93 $\pm$ 48	45	52	46	54	49	138	64 $\pm$ 36
TYR	48	91	67	117	66	45	57	57	69 $\pm$ 24	39	51	58	72	49	79	58 $\pm$ 15
PHE	58	148	94	236	115	95	89	65	112 $\pm$ 57	29	75	92	108	56	97	76 $\pm$ 29
Σ 20	2 012	2 895	2 392	3 998	2 196	2 376	1793	3 772	2 679 $\pm$ 812	2 139	1 924	1 631	2 077	1 637	3 076	2 081 $\pm$ 532

TABLEAU III

Aminogrammes 3 heures après la fin d'une perfusion de H.N.P. 20 (prélèvements N° 3 à 10) et de

T.G.C. (prélèvements N° 11 à 16)

AMINOGRAMME	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6	N° 7	N° 8	N° 9	N° 10	m ± 2 σ	N° 11	N° 12	N° 13	N° 14	N° 15	N° 16	m ± 2 σ
ORN	328	308	326	418	148	180	224	338	284 ± 91	96	22	52	28	24	39	43,5 ± 28
LYS	478	266	468	820	410	381	714	212	468 ± 207	151	298	145	140	186	329	208 ± 84
HIS	121	75	74	291	146	110	138	183	142 ± 70	20	27	45	36	18	66	35 ± 18
TRP	133	50	87	106	80	63	129	116	95,5 ± 30	45	76	94	62	54	80	68 ± 18
ARG	356	151	181	816	327	234	560	500	391 ± 224	57	43	75	36	13	129	59 ± 40
ASP	168	12	14	425	186	54	275	132	158 ± 141	7	19	7	12	14	0	10 ± 7
THR	256	152	217	609	269	188	352	374	302 ± 145	80	249	60	82	64	245	130 ± 91
SER	98	94	134	192	114	69	194	169	133 ± 47	112	217	76	52	80	163	117 ± 62
GLU +	1 201	703	872	1 485	783	946	2 194	1 280	1 183 ± 488	537	868	693	407	515	845	644 ± 188
GLN																
PRO	335	247	323	569	289	237	569	416	373 ± 133	59	92	152	141	76	279	133 ± 80
GLY	610	355	395	2 284	960	835	1 432	1 124	999 ± 634	1 064	669	283	912	708	1 568	* 907 ± 471
ALA	611	222	446	1 522	810	575	682	1 162	754 ± 413	175	436	292	257	130	474	294 ± 138
VAL	826	344	596	814	366	313	687	524	559 ± 207	142	406	145	110	143	554	250 ± 184
CYS	82	97	63	110	86	118	126	80	95 ± 21	39	34	90	82	61	91	66 ± 25
MET	416	136	490	727	335	212	476	330	390 ± 183	53	188	65	50	43	129	88 ± 58
ILE	349	99	217	510	256	145	316	220	264 ± 129	42	154	55	27	38	124	73 ± 53
LEU	524	257	380	805	362	262	562	333	436 ± 186	64	280	93	51	69	266	137 ± 106
TYR	74	75	140	112	72	61	138	56	91 ± 34	25	53	65	79	60	106	65 ± 27
PHE	297	231	460	635	319	211	384	219	344,5 ± 146	87	252	140	117	84	157	139,5 ± 62
Σ 20	7 263	3 874	5 883	13 250	6 318	5 194	10 152	7 768	7 463 ± 2993	2 855	9 383	2 627	2 681	2 380	5 644	4 262 ± 2787

TABEAU IV

Aminogramme en cours de perfusions d'H.N.P. 20 (prélèvement N° 3 à 10) et de T.G.C. (prélèvement N° 11 à 16)

* Moyenne de 5 prélèvements

II - ETUDE ANALYTIQUE

A - LES VALEURS TEMOINS - face aux résultats de la littérature (cf. schéma N° 6)

L'AMINO ACIDEMIE-TOTALE MOYENNE est de :

$$1\ 727 \pm 300\ \mu\text{moles/l}$$

Afin d'éviter toute ambiguïté dans la terminologie nous rappelons qu'il ne s'agit pas de l'azote α -aminé total. Pour nous il s'agit de la somme des 20 acides aminés contenus dans l'H.N.P. 20. Les différents auteurs consultés utilisent d'ailleurs le même artifice et citent rarement le taux de l'azote α -aminé total.

Nous avons choisi comme référence les chiffres cités par SOUPART (53) et publiés dans les "Documenta Geigy"; en raison du caractère facilement accessible de cette bibliographie. Le tryptophane n'est pas dosé par cet auteur. La somme calculée des valeurs extrêmes des 20 amino-acides précités donne les valeurs suivantes à partir de 30 sujets : 1 440 $\mu\text{moles/l}$ pour le minimum ; 3 770 $\mu\text{moles/l}$ pour le maximum.

SCRIVER a regroupé des valeurs éparses de la littérature en incluant l'étude de SOUPART (50). Les valeurs extrêmes des taux d'amino-acides ont été tirées des dosages effectués sur 76 adultes. Nous avons là encore calculé la somme des extrêmes des valeurs proposées pour les 20 acides aminés étudiés. Les chiffres obtenus sont de 1 600 à 4 550 $\mu\text{moles/l}$ (Cf. Tableau V).

SWENDSEID (57) a publié le total des acides aminés essentiels et des acides aminés non essentiels plasmatiques à partir de 24 prélèvements effectués chez 6 adultes sains ayant une alimentation normale. La somme calculée des extrêmes est de 2 064 $\mu\text{moles/l}$ pour le minimum, 2 553 $\mu\text{moles/l}$ pour le maximum.

Dans une autre série (58) il a publié les chiffres obtenus à partir de 11 prélèvements effectués sur des jeunes gens des deux sexes, et recevant depuis une semaine un régime contenant 14 g d'azote par jour. Les valeurs extrêmes calculées à partir des taux d'acides aminés essentiels et des taux d'acides aminés non essentiels sont de 1 847 $\mu\text{moles/l}$ et de 2 060 $\mu\text{moles/l}$.

SCHEMA N° 6

Légende

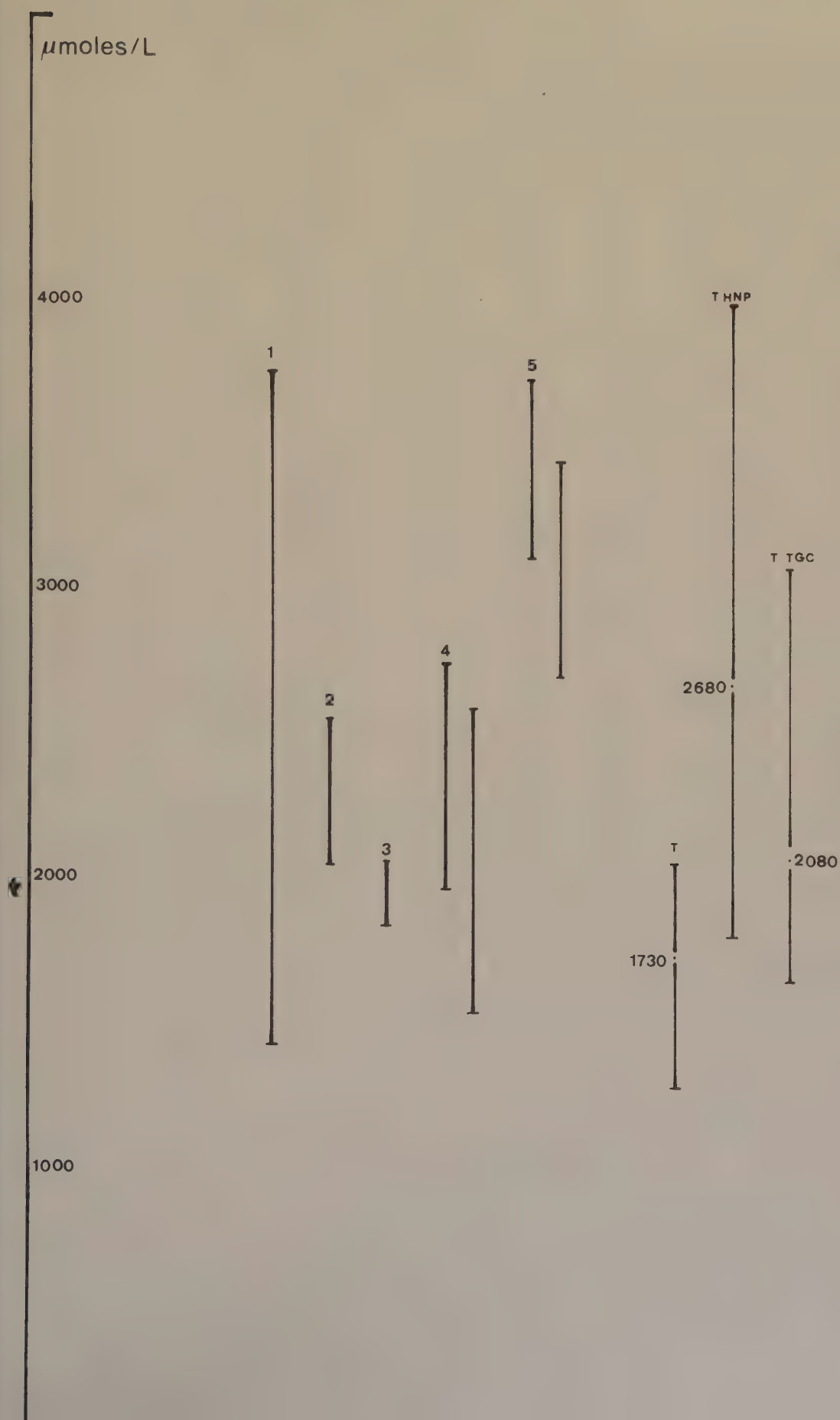
Amino-acidémies totales : nos valeurs (moyennes et valeurs extrêmes) comparées aux valeurs de la littérature.

- 1 : SOUPART (53)
- 2 : SWENDSEID (58)
- 3 : SWENDSEID (58)
- 4 : ADIBI (1)
- 5 : ARMSTRONG (4)

T = Témoins (8 valeurs)

T.H.N.P. 20 : 3 heures après H.N.P. 20

T.T.G.C. : 3 heures après T.G.C.



ACIDES AMINES	Valeurs extrêmes	
	SOUPART	SCRIVER
ORN	30 - 64	29 - 125
LYS	105 - 207	82 - 236
HIS	32 - 97	31 - 106
TRY	0 - tr.	-
ARG	40 - 140	21 - 137
ASP	1 - 11	0 - 24
THR	76 - 194	79 - 246
SER	76 - 164	67 - 193
GLU	160 - 660	520 - 742
PRO	103 - 290	100 - 442
GLY	179 - 597	120 - 553
ALA	213 - 472	209 - 659
VAL	168 - 317	116 - 315
CYS	70 - 108	48 - 141
MET	11 - 30	6 - 39
ILE	40 - 99	35 - 97
LEU	73 - 176	71 - 175
TYR	22 - 83	21 - 87
PHE	38 - 73	37 - 115
Σ 20	1 440 - 3 770	1 600 - 4 550

TABLEAU N° V

ADIBI (1) a étudié l'aminogramme plasmatique de 29 hommes âgés de 18 à 25 ans et l'aminogramme plasmatique de 7 femmes âgées de 19 à 33 ans. Les deux groupes ne suivaient pas de régime particulier. La somme calculée des valeurs extrêmes de chacun des 18 acides aminés étudiés donne les valeurs suivantes : 1 977 μ moles/l à 2 753 μ moles/l pour les hommes ; 1 545 μ moles/l à 2 594 μ moles/l chez les femmes. Il est à noter que ces valeurs représentent la somme de 18 aminoacides libres chez les hommes (l'ornithine et la glutamine ne sont pas dosées) et de 17 acides aminés libres chez les femmes (l'ornithine, la glutamine et le tryptophane ne sont pas dosés).

ARMSTRONG (4) a également séparé les deux sexes.

Son travail porte sur 23 acides aminés libres ; en plus des 20 acides aminés précités, l'auteur a dosé la taurine, l'hydroxyproline, la citrulline, l'asparagine et l'acide α -amino-butyrique ; l'aspartate n'a par contre pas été individualisé. Les chiffres sont de 3 124 à 3 740 μ moles/l pour les hommes, 2 698 à 3 456 μ moles/l pour les femmes.

Au total, la valeur moyenne de l'acide aminé totale de nos témoins se situe dans des valeurs basses, citées par SOUPART.

En fait, les valeurs proposées par les différents auteurs sont évidemment situées dans des fourchettes très larges. Ceci est dû en partie aux méthodologies différentes, quelques acides aminés n'étant pas parfois dosés dans certaines techniques. Il faut également admettre que les variations individuelles sont importantes et augmentent les écarts-types des grands échantillons.

Nous avons donc choisi volontairement comme référence les valeurs les plus larges.

L'AMINOGRAMME PLASMATIQUE NORMAL

Pour faciliter la comparaison des résultats de la littérature (Tableaux V et VI), nous les avons représentés sous une forme graphique (cf. schéma N° 7) (à noter que nous avons représenté en gris clair l'acide glutamique seulement, et en noir acide glutamique plus glutamine).

Tous les acides aminés considérés se situent dans des valeurs normales ou basses données par SOUPART.

- . Les taux moyens de l'ornithine, du tryptophane, de l'arginine, la sérine, la proline, la valine, la cystéine et l'isoleucine sont inférieurs aux taux extrêmes cités par SOUPART.

SCHEMA N° 7

Aminogramme des Témoins ($m \pm 2\sigma$) comparé aux valeurs
extrêmes de la littérature (selon SOUPART)



- . Les taux moyens moins deux fois l'écart-type de la lysine, la thréonine, la glycine, l'alanine, la leucine, sont aussi inférieurs aux taux extrêmes de SOUPART.
- . Les taux moyens, plus ou moins 2 fois l'écart-type de l'histidine, l'aspartate, la tyrosine sont compris dans les valeurs extrêmes.
- . Les taux moyens plus deux écarts-types de l'acide glutamique + glutamine, la méthionine, la phénylalanine sont supérieurs aux taux extrêmes de SOUPART.

En ce qui concerne le tryptophane, les résultats sont très discordants selon les auteurs.

Pour SCRIVER, reprenant l'étude de PERRY et HANSEN, à propos de 10 hommes et 10 femmes âgés de 33 à 56 ans, la valeur moyenne est de 31 μ moles/l, avec des extrêmes de 19 à 45 μ moles/l (50).

ADIBI (1) propose une valeur de 40 μ moles $\pm$ 9 avec des extrêmes de 36 à 46 μ moles/l.

ARMSTRONG propose 60 μ moles $\pm$ 15 pour les hommes, 50 μ moles $\pm$ 13 pour les femmes. Ce sont ces valeurs que nous avons retenues en raison du grand nombre de prélèvements ayant servi à les établir (4).

ACIDES AMINES	S W E N D S E I D		A D I B I		A R M S T R O N G		
	σ^+	σ^-	σ^+	σ^-	σ^+	σ^-	E
ORN					65 ± 18	54 ± 18	49 ± 14
LYS			209 ± 36	194 ± 45	198 ± 31	183 ± 14	170 ± 28
HIS			107 ± 19	87 ± 12	89 ± 11	83 ± 14	85 ± 10
TRY			40 ± 9	-	60 ± 15	50 ± 13	55 ± 12
ARG			102 ± 12	74 ± 20	89 ± 26	75 ± 24	89 ± 20
ASP	520 ± 94*	480 ± 50*	13 ± 1	9 ± 2	-	-	-
THR	104 ± 16	92 ± 8	175 ± 25	159 ± 37	146 ± 22	154 ± 40	139 ± 32
SER	85 ± 12	101 ± 97	152 ± 27	138 ± 27	114 ± 23	127 ± 29	124 ± 27
GLU	39 ± 11**	25 ± 7**	82 ± 11**	69 ± 20**	705 ± 80	624 ± 98	362 ± 14
PRO	168 ± 30	137 ± 22	199 ± 29	202 ± 97	239 ± 70	168 ± 49	187 ± 58
GLY	184 ± 27	185 ± 39	247 ± 32	197 ± 28	236 ± 42	300 ± 114	232 ± 36
ALA	325 ± 74	290 ± 48	363 ± 90	310 ± 60	419 ± 89	373 ± 87	361 ± 88
VAL	185 ± 15	199 ± 29	230 ± 39	221 ± 17	252 ± 37	209 ± 31	223 ± 31
CYS	78 ± 12	84 ± 20	92 ± 13	77 ± 20	118 ± 17	109 ± 24	93 ± 19
MET	24 ± 2	18 ± 2	28 ± 5	23 ± 3	32 ± 6	27 ± 5	27 ± 5
ILE	57 ± 5	48 ± 7	65 ± 13	60 ± 6	84 ± 18	64 ± 13	67 ± 13
LEU	110 ± 8	101 ± 12	133 ± 21	118 ± 16	160 ± 27	122 ± 23	127 ± 21
TYR	51 ± 8	46 ± 9	64 ± 9	61 ± 10	72 ± 15	61 ± 13	67 ± 11
PHE	47 ± 6	49 ± 7	64 ± 10	61 ± 7	65 ± 9	56 ± 8	58 ± 8

Tableau VI

E = enfants

*ASP + ASN

**GLU + GLN

L'AMINO-ACIDEMIE et l'AMINOGRAMME sont sujets

à des variations,

- . en fonction des types de prélèvements,
- . au cours des différentes situations physiologiques (cf. schémas N° 8 à 24) ou
- . pathologiques.

* Variations en fonction des types de prélèvements

Selon la méthode utilisée, l'amino-acidémie et l'aminogramme supportent certaines modifications. Nous n'envisagerons pas les modifications liées à la méthodologie de dosage, étudiées par plusieurs auteurs, ni les erreurs secondaires à des techniques de prélèvement ou de conservation inadéquates (4, 50, 52, 55).

Nous nous bornerons à rappeler les différences liées aux divers types de prélèvement .

. Selon le côté du prélèvement

ARMSTRONG (4) ne relève aucune différence significative selon le côté où le prélèvement a été effectué.

. Prélèvements artériel et prélèvements veineux

FELIG (21) trouve des concentrations veineuses supérieures aux concentrations artérielles pour les 13 acides aminés suivants : alanine, glycine, lysine, proline, thréonine, histidine, leucine, valine, arginine, phénylalanine, tyrosine, méthionine, isoleucine (par ordre décroissant de différence artério-veineuse).

La taurine et l'ornithine ne présentent pas de différences significatives.

L'acide α -amino-butyrique, la citrulline, la cystine et la sérine ont une différence artério-veineuse positive.

FELIG (20) a également étudié les différences artério-veineuses au niveau de certaines circulations locales : hépatique, rénale, musculaire ; les variations notées sont en rapport avec l'état métabolique de ces différents organes.

. Les taux sériques et les taux plasmatiques sont différents

ARMSTRONG (4) en donne les facteurs de conversion.

SCHEMAS N° 8 à 24

Variations physiologiques des acides aminés

A gauche : Valeurs extrêmes de SOUPART (53)

Colonne 1 : Variations selon le rythme nycthéméral

à gauche régime normo-protidique

valeur la plus haute à 14 h

valeur la plus basse à 2 h

à droite régime hypo-protidique

valeur la plus haute à 8 h 30

valeur la plus basse à 22 h (selon WURTMAN) (65)

Colonne 2 : Variations selon le sexe et l'âge (enfants-adultes)
(selon ARMSTRONG) (4)

Colonne 3 : Variations après un repas : deux valeurs à jeun ; à 30',
1 h, 2 h après l'ingestion de 6 ml/kg de lait
(selon ARMSTRONG) (4)

Colonne 4 : Valeurs sériques lors de différents régimes
(selon WELLER) (63)

de gauche à droite

- 1 : 12 g d'azote de blanc d'oeuf
- 2 : 0,51 à 0,83 g d'azote
- 3 : 6 sujets sans régime particulier
- 4 : 3,5 g d'azote équilibrés sur les critères de ROSE
- 5 : 7 g d'azote équilibré sur les critères de ROSE
- 6 : 7 g modifiés (augmentation d'1/3 des acides aminés essentiels)
- 7 : 3,5 g d'azote équilibrés sur la protéine du blanc d'oeuf
- 8 : 7 g " " " "
- 9 : 7 g d'azote de blanc d'oeuf modifiés (augmentation d'1/3 des acides aminés)
- 10 : 7 g d'azote équilibrés d'après l'aminogramme de sujets nourris avec le régime N° 1
- 11 : 7 g d'azote équilibrés d'après l'aminogramme de sujets nourris avec le régime N° 9
- 12 : Régime sans protides
- 13 : 12 g d'azote de blanc d'oeuf.

SCHEMA N° 8

ALANINE

μ mol / l

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SÉRIQUES

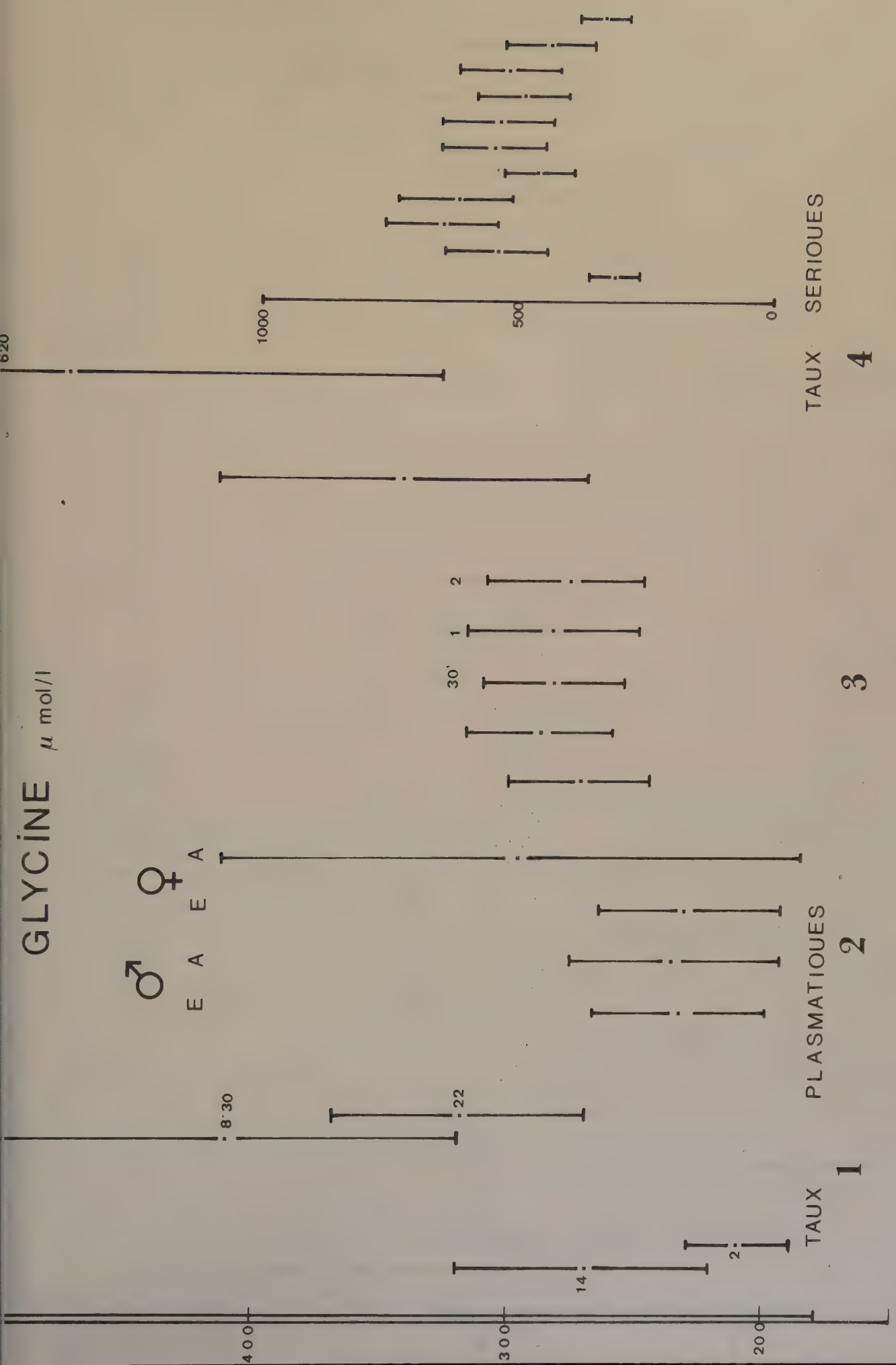


SCHEMA N° 9

GLYCINE

μ mol/l

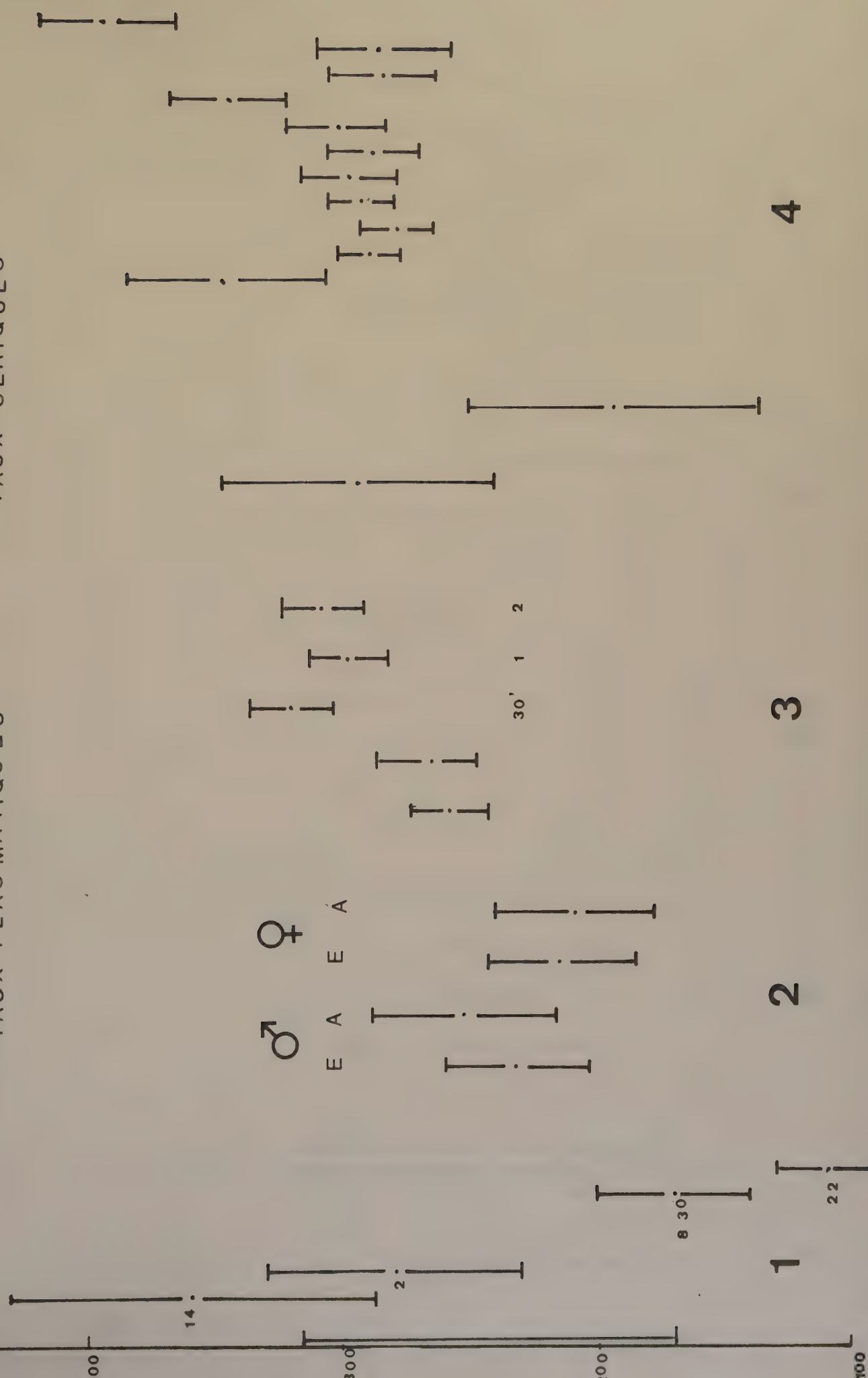
♂ E A ♀ E A



SCHEMA N° 10

TAUX SERIQUES

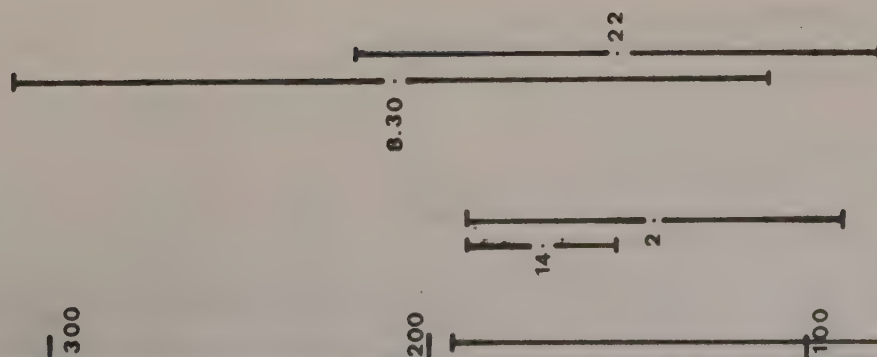
TAUX PLASMATIQUES



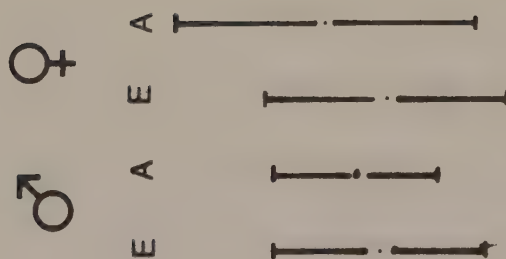
SCHEMA N° 11

TAUX PLASMATIQUES

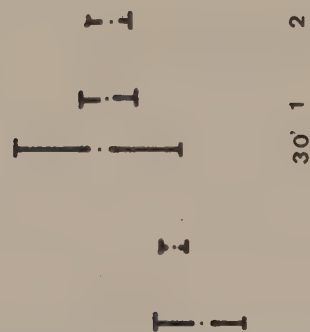
TAUX SERIQUES



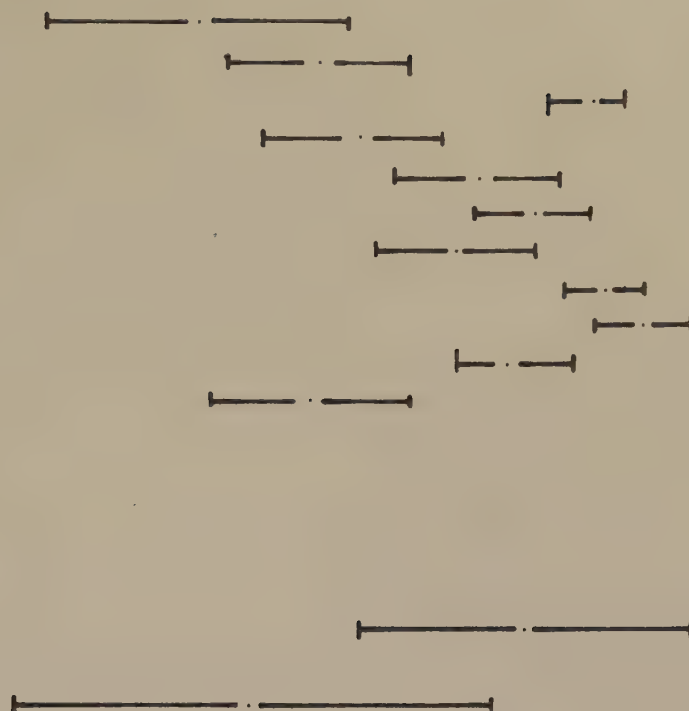
1



2



3



4

SCHEMA N° 12

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SÉRIQUES



2

3

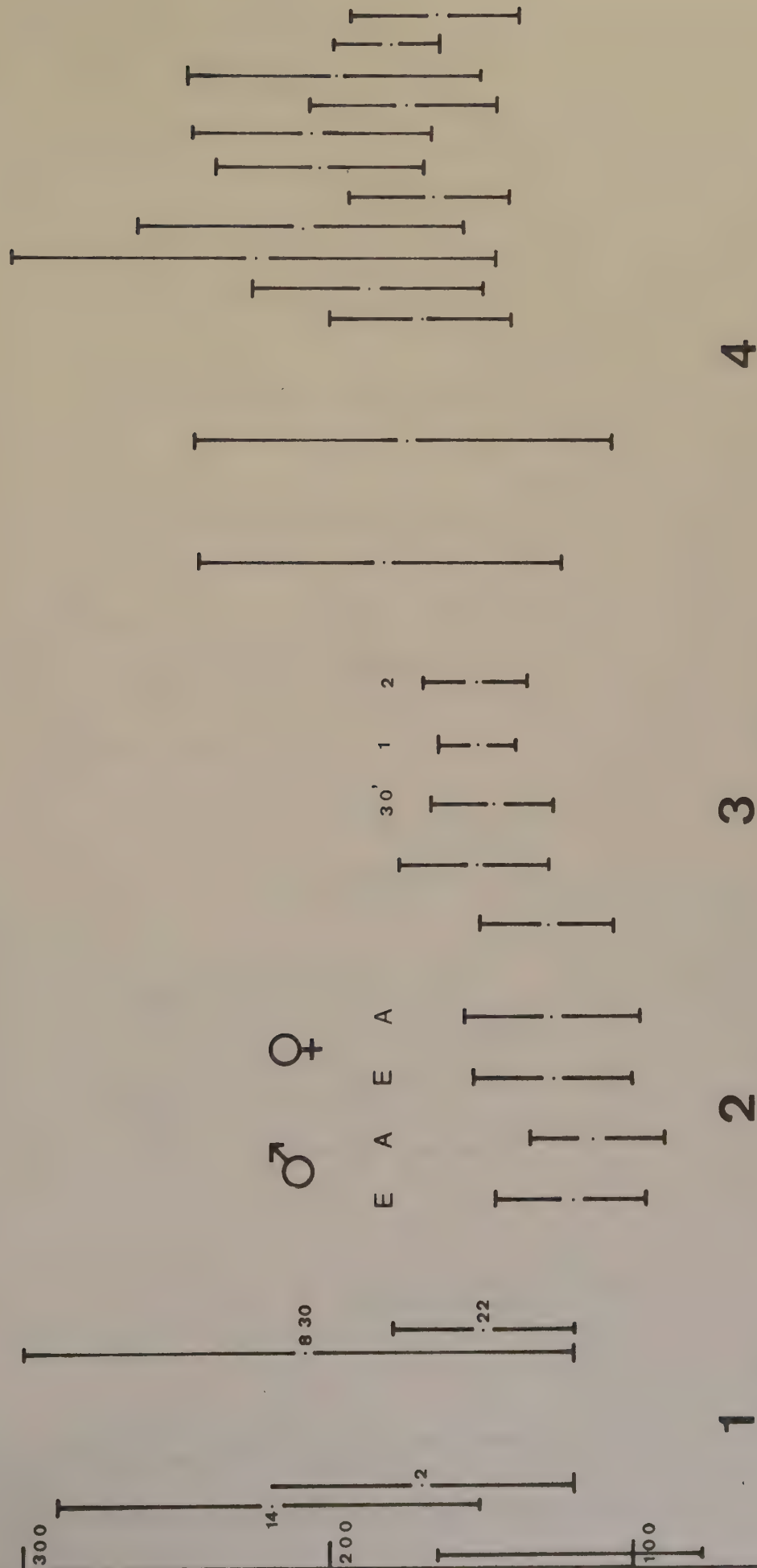
4

SCHEMA N° 13

SERINE $\mu\text{mol/l}$

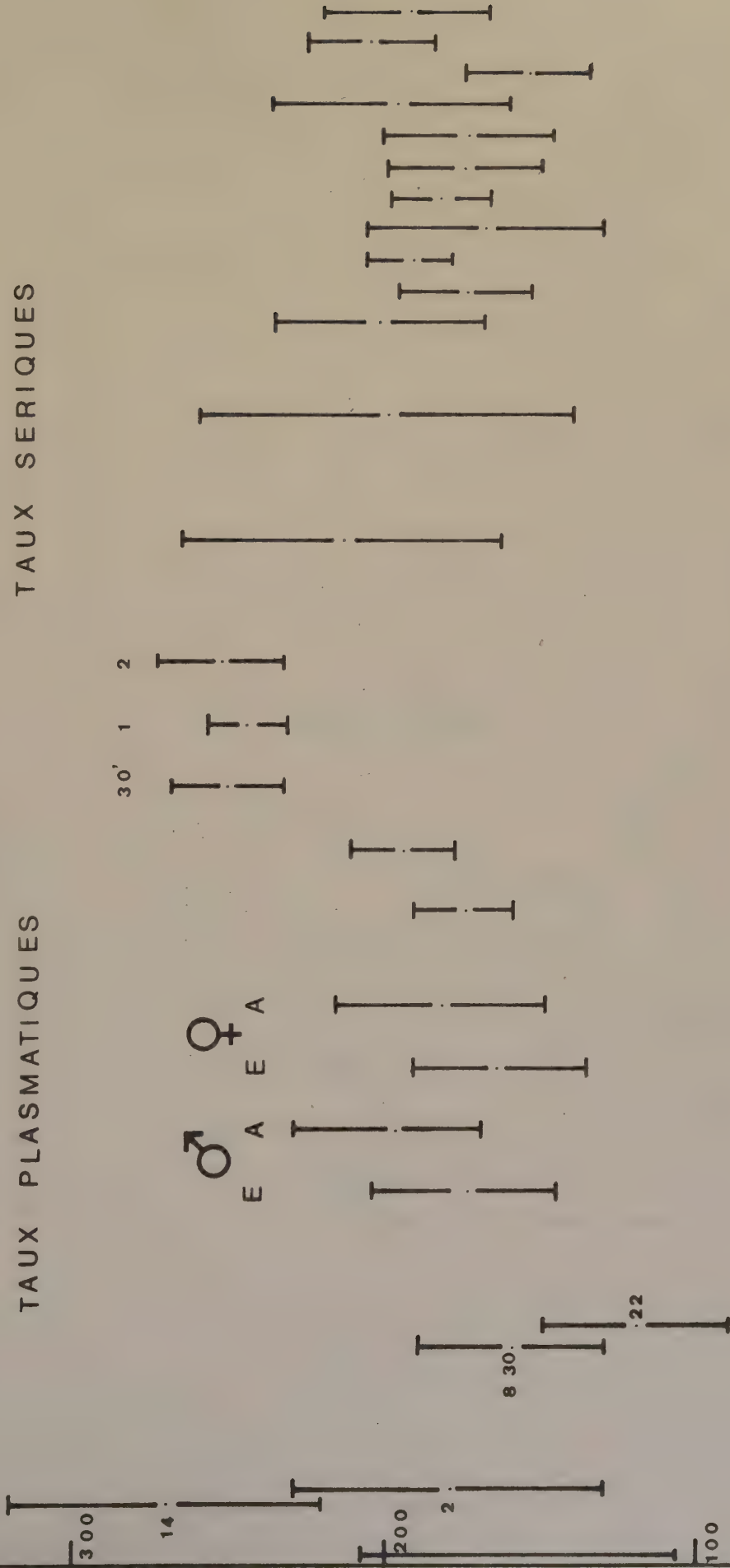
TAUX PLASMATIQUES

TAUX SÉRIQUES



SCHEMA N° 14

LYSINE μ mol/l



1

2

3

4

SCHEMA N° 15

LEUCINE μ mol/l

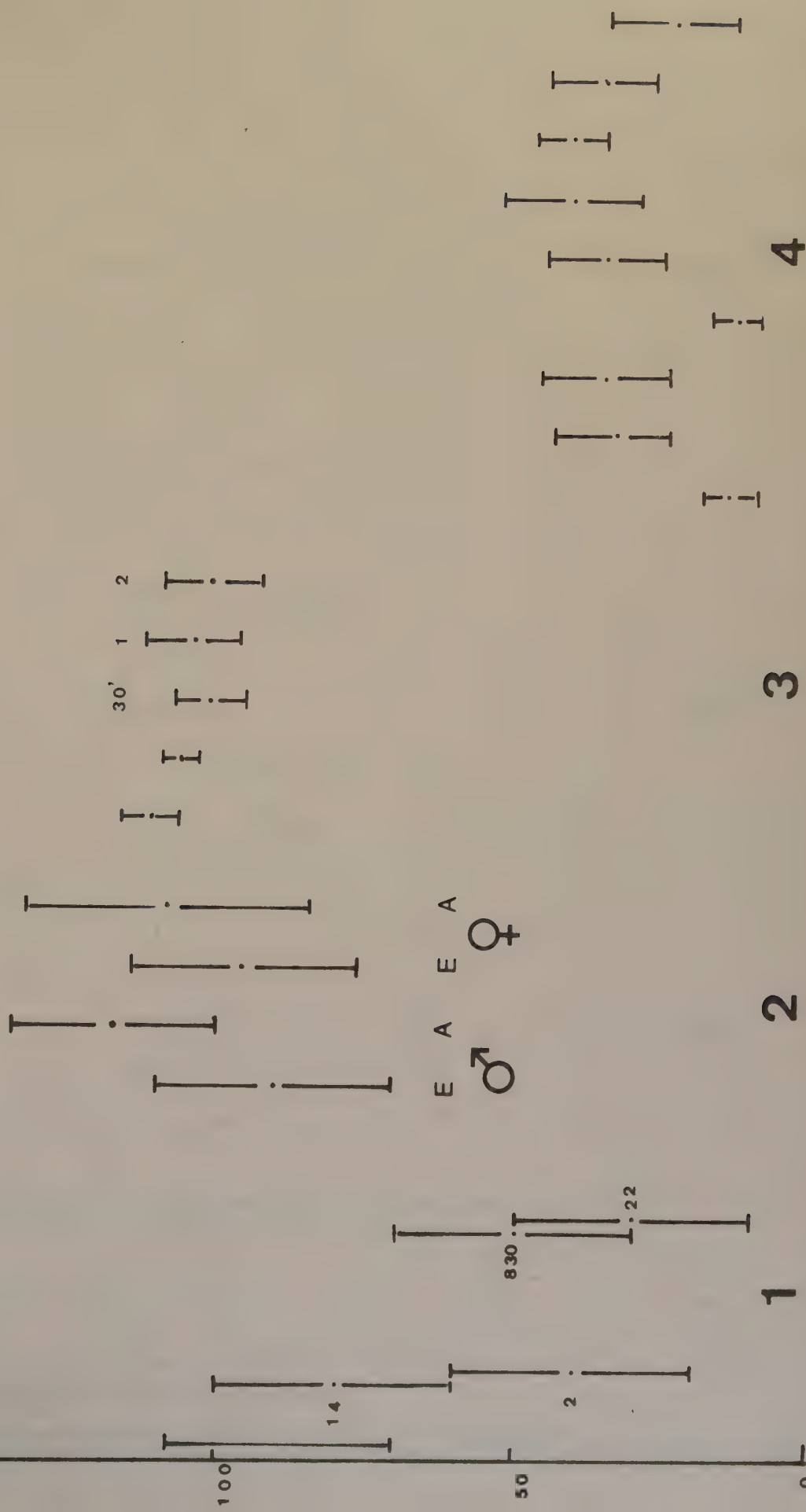
TAUX PLASMATIQUES TAUX SÉRIQUES



SCHEMA N° 16

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SERIQUES

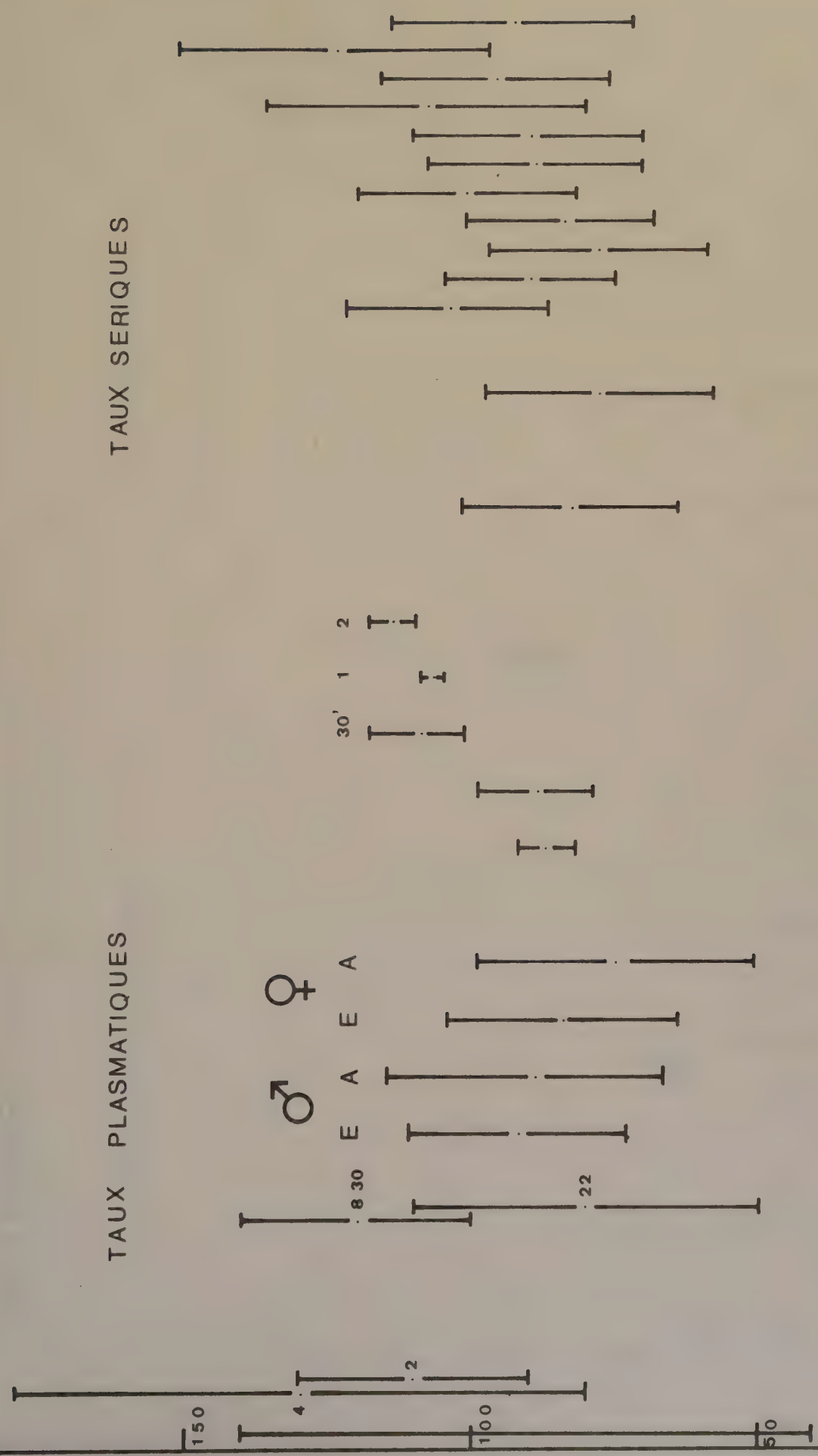


SCHEMA N° 17

ORIGINAL μ 11101/1

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SERIQUES



1

2

3

4

SCHEMA N° 18

HISTIDINE $\mu\text{mol/l}$

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SERIQUES

300

200

100

0

14 8.30

2 22

♂

E A E A

30'

1 2

1

2

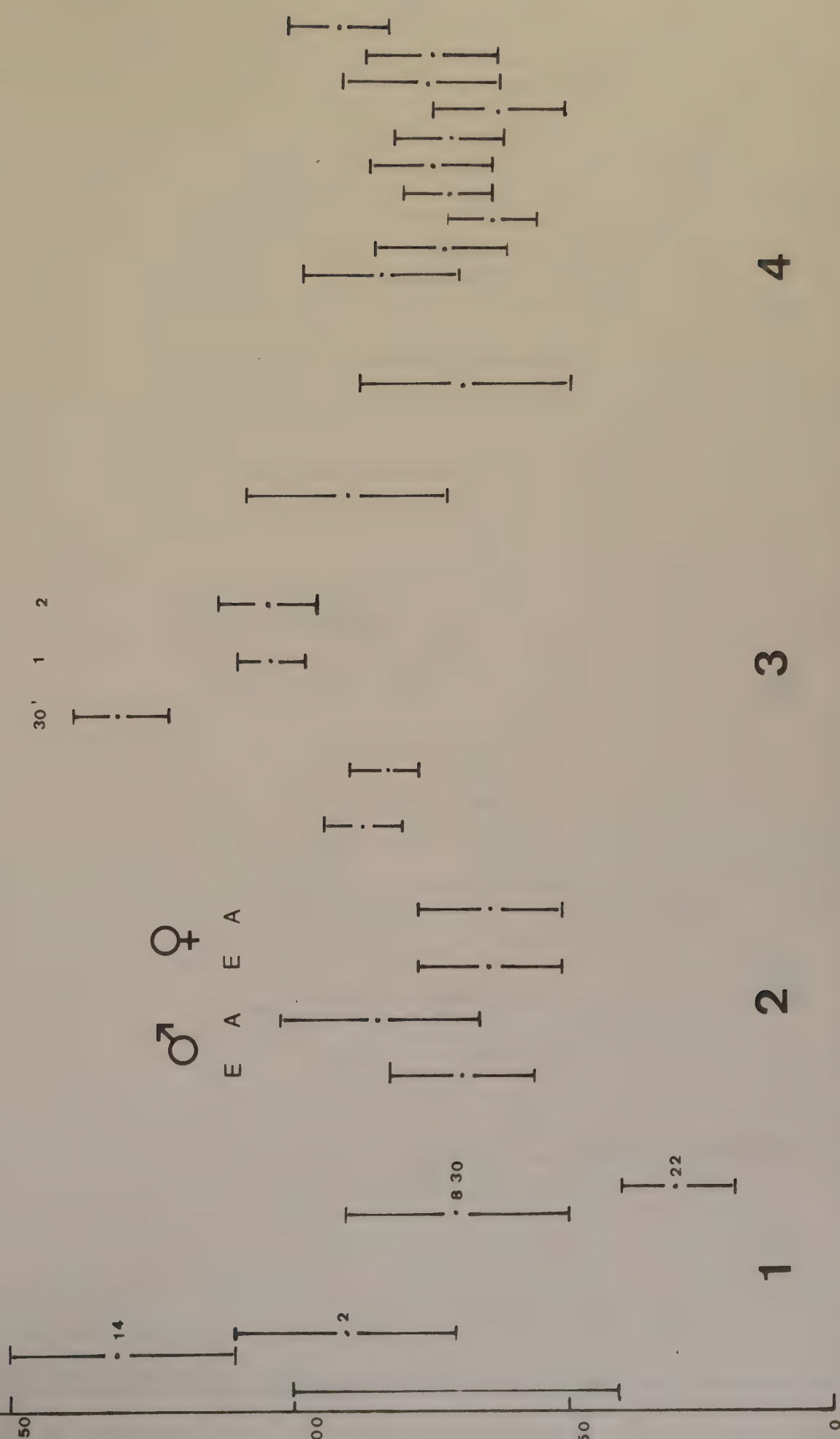
3

4

SCHEMA N° 19

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SERIQUES



SCHEMA N° 20

PHENYL-ALANINE

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SERIQUES

♂

♀

E

A

E

A

30'

1

2

14

2

830

22

1

2

3

4

SCHEMA N° 21

ORNITHINE

$\mu\text{mol/l}$

TAUX PLASMATIQUES

TAUX SÉRIQUES

♂

♀

A E A

A E A

30'

1

2

2

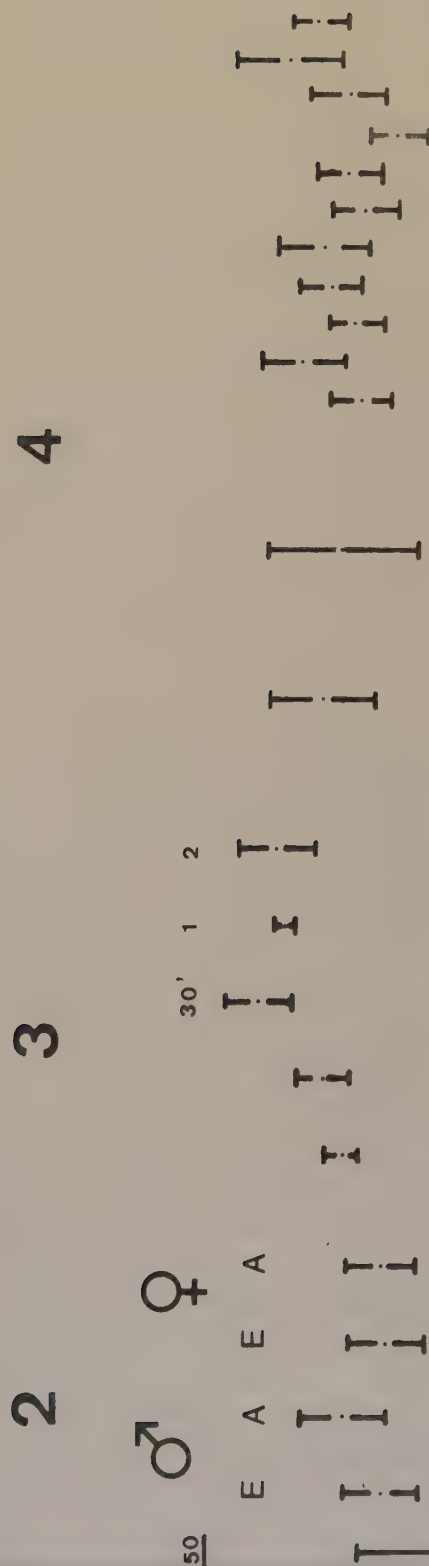
3

4

SCHEMA N° 22

TAUX SERIQUES

TAUX PLASMATIQUES

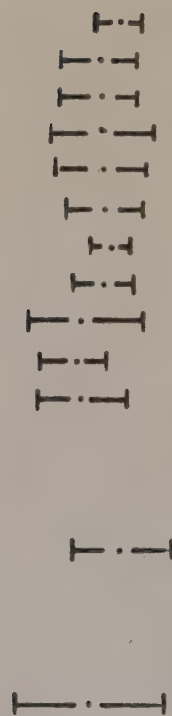


SCHEMA N° 23

AC. ASPARTIQUE

μ mol/l

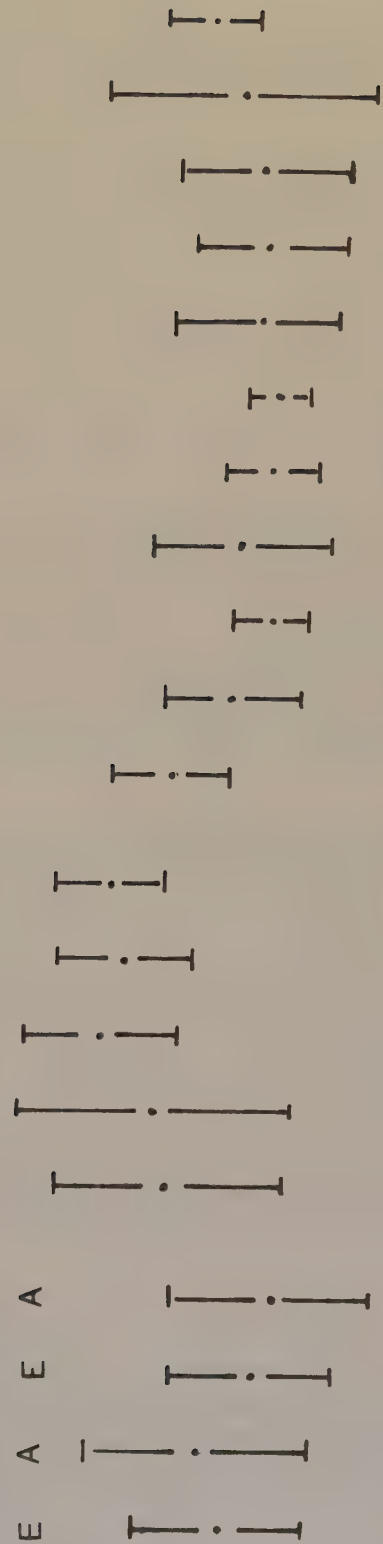
TAUX SERIQUES



SCHEMA N° 24

TAUX PLASMATIQUES TAUX SÉRIQUES

♂ ♀



4

3

2

Traces

150

100

50

0

* En fonction de l'âge

La majorité des auteurs cités a étudié l'aminogramme de l'adulte. Il est cependant intéressant de faire quelques remarques à propos de l'aminogramme aux âges extrêmes de la vie.

a/ Le prématuré et le nouveau-né

L'amino-acidémie totale est plus élevée chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme.

De même, l'amino-acidémie totale du nouveau-né à terme est supérieure à celle du nourrisson âgé de 9 mois à 2 ans (8).

Cependant, dans l'un et l'autre cas, les variations individuelles paraissent plus importantes que celles de l'adulte.

D'autre part, le comportement de chacun des divers acides aminés est très différent :

. chez le prématuré, pour SERINI les acides aminés qui supportent l'augmentation la plus importante sont : la tyrosine et la phénylalanine, la glycine, la sérine et la thréonine. Selon J. PONCET et B. SALLES (47), l'augmentation affecterait particulièrement l'alanine, la glycine, la sérine, la lysine et la thréonine, la proline, la leucine, l'histidine, la phénylalanine, la tyrosine et l'isoleucine seraient peu modifiées ; la valine par contre serait abaissée.

Pour GHADIMI, le groupe cystine-cystéine serait abaissé chez le prématuré, tandis que l'ornithine, la lysine et la taurine seraient élevées (29).

Selon SCRIVER, la sérine, l'asparagine, la glutamine, la proline, la glycine, la méthionine, la tyrosine et la phénylalanine sont élevées ; la valine, l'histidine, la leucine et l'arginine sont, au contraire, diminuées (50).

. chez l'enfant de un à deux ans, le profil de l'aminogramme est grossièrement identique à celui de l'adulte : le taux moyen de chaque acide aminé est cependant grossièrement plus bas que celui de l'adulte.

b/ Le vieillard

WEHR et LEWIS (62) trouvent des taux plus élevés pour 12 des 18 acides aminés étudiés chez des vieillards en alimentation normale, comparés à un groupe d'adultes jeunes. Cependant, seule l'augmentation de l'ornithine est

significative (l'augmentation de la valine et de l'acide glutamique est à la limite de la signification).

Ces résultats s'opposent à ceux obtenus par MOORE et STEIN en 1958 (54).

* En fonction du sexe (Cf. Tableau VI)

ARMSTRONG (4) a réalisé une étude systématique afin de déterminer l'influence du sexe sur l'aminogramme plasmatique. La comparaison porte sur 76 enfants et 91 adultes de sexe masculin et sur 60 enfants et 103 adultes de sexe féminin.

Les taux observés chez les sujets de sexe masculin sont supérieurs à ceux observés chez les sujets de sexe féminin :

. chez les enfants âgés de 6 à 18 ans et suivis pendant plusieurs années, les différences significatives n'affectent qu'un petit nombre d'acides aminés. Un certain nombre d'acides aminés est cependant significativement plus élevé chez les garçons : ce sont la phénylalanine, et la leucine (hautement significatif), la proline, la valine et l'isoleucine (significatif), le tryptophane, la lysine et l'histidine (à la limite de la signification).

. chez les adultes, presque tous les acides aminés sont significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Seules la thréonine et la cystine ne présentent pas de différence significative, tandis que la glycine et la sérine sont plus élevées chez la femme.

Il conclut que l'augmentation plus importante du taux des acides aminés plasmatiques pendant la croissance pubertaire chez le garçon est responsable de la différence plus nette encore observée chez l'adulte. Les deux facteurs, âge et sexe, sont donc étroitement liés. Si chez l'enfant les taux moyens sont suffisamment peu différents pour qu'on ne tienne pas compte du sexe (seule la leucine est significativement différente chez le garçon de la moyenne des deux sexes), il est par contre indispensable chez l'adulte de séparer les deux sexes.

OEPEN et OEPEN présentent des résultats comparables bien que les différences significatives n'affectent que la proline, la valine, la leucine et l'isoleucine (45). Les taux plasmatiques sont en général plus bas que ceux observés par AMSTRONG.

* La grossesse et le cycle menstruel

MILNE rapporte le travail de différents auteurs qui trouvent des taux d'acides aminés libres plasmatiques abaissés au cours de la deuxième phase du cycle menstruel (40).

SOUPART indique des variations identiques : on observe lors du passage de la phase folliculaire à la phase lutéale du cycle menstruel une diminution significative des cinq acides aminés suivants : alanine, proline, sérine, lysine et thréonine (8).

Au cours de la grossesse, l'histidine, la sérine, la proline, la glycine, la thréonine, la glutamine, l'arginine sont abaissées de façon significative dans le plasma. Cette diminution est rapportée à une élimination urinaire accrue, elle-même secondaire à l'augmentation de la filtration glomérulaire de ces acides aminés.

* En fonction du rythme nycthéméral (Cf. schéma N° 25 et schémas N° 8 à 24, colonne N° 1).

L'amino-acidémie totale et tous les acides aminés présents en quantités appréciables dans le plasma supportent des variations nycthémérales, caractérisées par un sommet entre 12 et 22 heures et une nette diminution en fin de nuit, entre 4 et 8 heures.

Expérimentalement, on observe chez l'animal des variations comparables : les poulets en croissance présentent des variations de leur amino-acidémie totale, tandis que les souris ont des variations de leur taux plasmatique de tryptophane.

Chez l'homme, l'aminoacidémie totale augmente de 34,5 % en fin d'après-midi par rapport aux valeurs observées en début de matinée (17, 65). Cette différence est hautement significative. Tous les acides aminés sauf la citrulline ont des variations périodiques au cours du nycthémère ; exprimés en pourcentage des valeurs matinales, les taux d'acides aminés en fin de soirée sont plus élevés de 25 à 100 %. Les valeurs les plus importantes en valeur absolue s'observent pour la glutamine, l'alanine et la lysine, ; en valeur relative, les variations les plus importantes affectent la méthionine, l'isoleucine et la leucine (17).

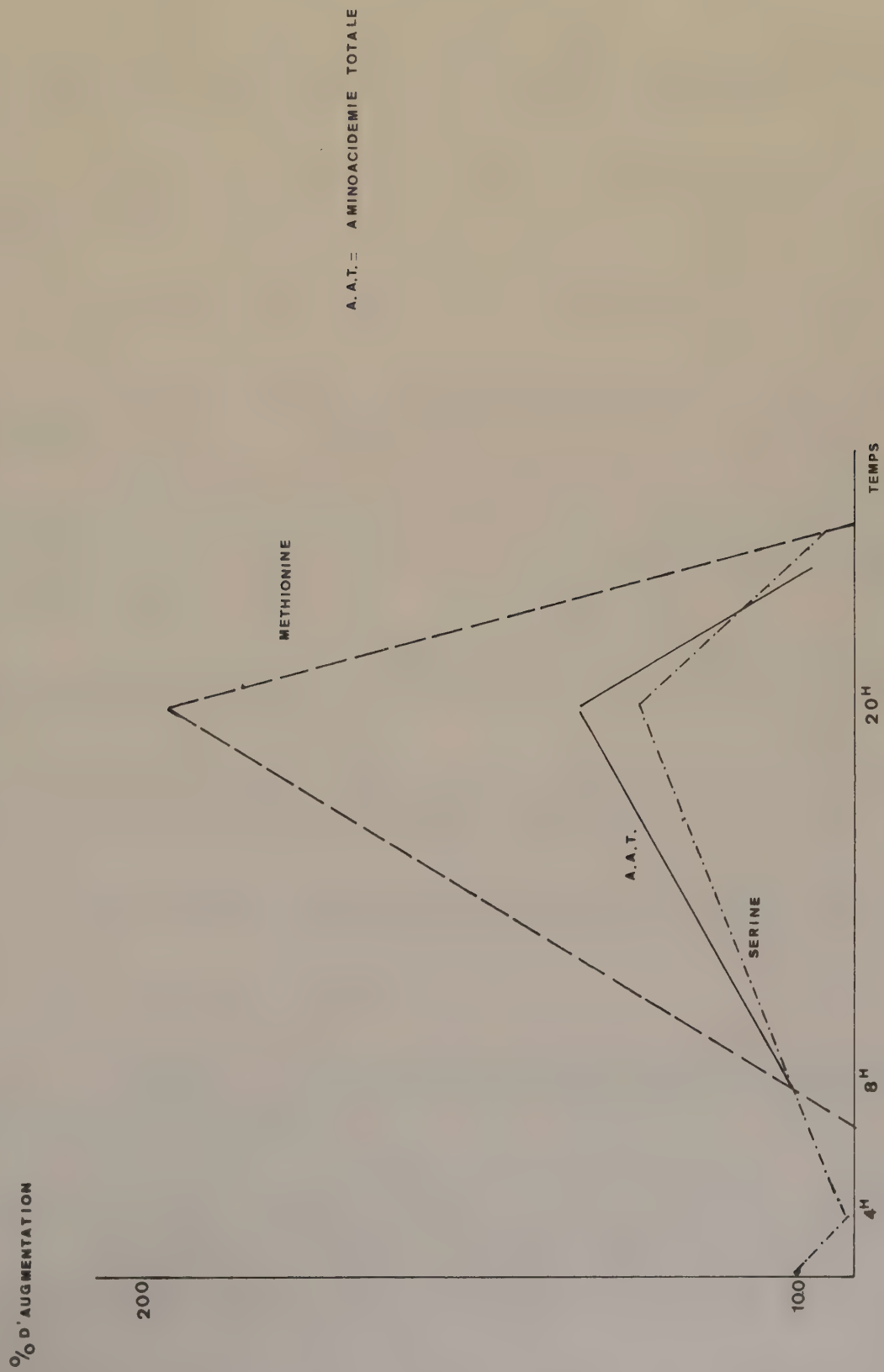
Ces variations pourraient être dues au caractère discontinu de l'alimentation. Elles sont en fait indépendantes de l'apport protidique : une charge protidique per os, à 8 heures du matin et répétée plusieurs jours n'altère pas les variations circadiennes. La même ingestion protidique réalisée à 20 heures ne modifie pas non plus le profil général de la courbe (17).

De même, un régime respectant les horaires habituels de repas, mais apportant une quantité importante de protéines ou au contraire carencé en protéines, ne modifie pas non plus ces variations (65). Celles-ci sont également indépendantes de l'activité physique et de l'effort (17).

SCHEMA N° 25

Variations de l'acido-aminoacidémie totale, de la méthionine et de la sérine en fonction du rythme nycthéméral.

(d'après WURTMAN).



Elles paraissent en fait essentiellement liées aux variations des taux hormonaux :

- . la sécrétion de cortisol est maxima en fin de nuit, provoquant une augmentation du catabolisme protidique, et de la néoglucogénèse, ainsi qu'une modification de la répartition des réservoirs d'acides aminés libres ; le résultat global serait la diminution des taux plasmatiques d'acides aminés libres ;

- . par ailleurs, le cortisol augmente l'activité de la tyrosine- α -céto-glutarate transaminase hépatique, entraînant une diminution de la tyrosine plasmatique, et par le jeu des transaminations de l'amino-acidémie totale ;

- . l'insuline abaisse l'amino-acidémie totale ; au cours du jeûne bref, l'insulinémie est plus élevée à 7 heures du matin qu'à 15 heures.

Ces hypothèses demandent cependant confirmation.

Si les facteurs alimentaires ne sont pas directement responsables des variations nycthémérales de l'aminogramme, du moins peuvent-ils en modifier la périodicité. WURTMAN (65) a étudié les variations des taux de tyrosine en fonction du régime : un régime pauvre en protéines entraîne une augmentation plus précoce au cours de la journée (10 h 30) que celle observée chez des sujets recevant un régime normo-protidique (22 h). Les variations des taux de phénylalanine et de tryptophane sont tout à fait comparables.

L'existence d'un rythme nycthéméral affectant l'aminogramme plasmatique indépendamment de l'apport alimentaire est certaine.

Ces variations sont sous la dépendance du rythme circadien des hormones surrénaliennes et peut-être de l'insuline ; d'autres facteurs hormonaux pourraient également intervenir (hormone de croissance, tyrosine).

La carence protidique décale ces variations dans le nycthémère sans pourtant en altérer l'importance.

* Au cours de l'effort

- . L'effort était réputé pour avoir peu de conséquences sur l'amino-acidémie totale et l'aminogramme jusqu'à ces dernières années.

FEIGIN (17) ne trouve pas de variations de l'aminogramme ni au cours d'un effort intense, ni après cet effort.

ARMSTRONG (4) trouve des différences minimales : toujours après un exercice intense d'une durée de une heure,

l'ornithine est augmentée de 40 %, la leucine abaissée de 17 %, l'isoleucine de 13 % et la valine de 11 %. ARMSTRONG rapporte ces modifications à l'augmentation de l'insulinémie, elle-même secondaire à l'hyperglycémie concomitante de l'effort (+ 32 %). Cette interprétation est en désaccord avec les travaux de LUYCKX, (37) qui observe au cours de l'exercice une baisse de l'insulinémie, elle-même responsable de l'hyperglycémie.

. Mais depuis 1972, les travaux de FELIG et WAHREN ont montré l'importance des modifications du métabolisme des acides aminés et plus particulièrement du métabolisme de l'alanine au cours de l'effort (21).

En étudiant au repos les différences artérielles et veineuses des divers aminoacides avant et après leur traversée d'un groupe musculaire au niveau de la jambe ou de l'avant-bras, FELIG et WAHREN ont mis en évidence une importante libération d'alanine et de glutamine par le tissu musculaire. Ils en concluent que la plupart des aminoacides du tissu musculaire sont transaminés en alanine et en glutamine. Ces deux acides aminés sont ensuite métabolisés au niveau hépatique où ils sont réutilisés dans la néoglucogénèse et dans l'uréogénèse (Cf. Schéma N° 1).

Au cours de l'effort, la production d'alanine par le tissu musculaire augmente de 55 à 500 % selon l'importance de l'effort. Parallèlement, le coefficient d'extraction hépatique de l'alanine augmente, si bien que les taux sanguins d'alanine n'augmentent que de 20 à 100 %. Les taux sanguins de pyruvate restent parfaitement corrélés aux taux d'alanine, ce qui n'est observé pour aucun autre acide aminé. FELIG et WAHREN ont émis à partir de cette observation l'hypothèse d'un cycle glucose-alanine, faisant intervenir le pyruvate comme intermédiaire.

- L'alanine sert de transporteur des groupements NH_3 entre le tissu musculaire et le foie. Les groupements NH_3 proviennent des divers acides aminés catabolisés au cours de l'effort, et sont transaminés sur le pyruvate, pour former l'alanine. Les acides aminés catabolisés au niveau musculaire sont essentiellement les acides aminés à chaîne latérale ramifiée (valine, leucine et isoleucine).

- Au niveau hépatique, l'alanine libère des groupements NH_3 utilisés dans l'uréogénèse, fournit des radicaux carbonés en C_3 utilisables dans la néoglucogénèse. Le glucose ainsi formé est réutilisé en périphérie par le tissu musculaire dans la glycolyse pour la fourniture d'énergie. Le pyruvate résultant de la glycolyse est à nouveau réutilisé dans une nouvelle réaction de transamination.

D'autres modifications sont observées à l'effort :

. augmentation de l'activité transaminasique d'origine musculaire,

. augmentation de la désamination de l'aspartate en oxalo-acétate dont de la production de groupement NH_3

. augmentation de l'interconversion des bases puriques, entraînant une augmentation de la production de fumarate à partir de l'aspartate, et donc une augmentation de la production des groupements NH_3

. augmentation de la transamination du glutamate sur le pyruvate ; pour chaque molécule de glutamate formée à partir de l' α -céto-glutarate par la voie d'une amination réductrice, une molécule de NADH_2 est oxydée en NAD, indispensable à l'oxydation de l'acide lactique.

L'intérêt du cycle glucose-alanine est au moins double : limitation de l'hyperammoniémie et économie énergétique par la voie de la néoglucogénèse.

* Après les repas

ARMSTRONG a étudié les variations de l'aminogramme plasmatique après l'ingestion de 6 ml/kg de lait entier (4). La plupart des amino-acides sont élevés au bout d'une demi-heure, et reviennent à la normale en une à deux heures. Seules, la méthionine, la valine, l'isoleucine, la leucine, la phényl-alanine et la lysine restent élevées deux heures après ce repas (Schémas N° 8 à 24. Colonne N° 3).

Un apport per os de lipides ne modifie ni l'acido-aminémie totale, ni le rapport acides aminés essentiels / acides aminés non essentiels.

Un apport glucidique par contre abaisse le taux des amino-acides essentiels ; le rapport acides aminés non essentiels sur acides aminés essentiels augmente. Cette variation est en rapport avec l'augmentation de l'insulinémie plasmatique ; l'apport d'insuline exogène a d'ailleurs les mêmes effets (57). La diminution des acides aminés essentiels est secondaire à l'effet anabolisant de l'insuline.

Après une charge protéique per os, tous les amino-acides augmentent, et ce d'autant plus que la charge protéique était plus importante (66). L'effet est le même chez le prématuré (47) : tous les amino-acides augmentent après l'ingestion de L-amino-acides cristallisés, même si certains acides non essentiels n'ont pas été apportés.

Chez l'adulte, l'augmentation des acides aminés est précoce (dès la 15ème minute), et transitoire (à la 45ème minute, la décroissance est déjà amorcée) (66). La lysine, la proline, l'alanine, la valine et la leucine sont le plus

augmentées. L'aminogramme n'est pas différent que l'on fasse ingérer un hydrolysât de protéine ou un mélange de L-amino-acides reproduisant la composition de cet hydrolysât.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

1. ETAT DE JEUNE

* L'état de jeûne chez l'adulte

L'adaptation au jeûne doit permettre à l'organisme de répondre à deux impératifs en apparence contradictoires :

- . assurer un apport constant et suffisant de glucose aux tissus gluco-dépendants : cerveau, cellules sanguines, médullaire , rénale ;

- . préserver le capital protidique de l'organisme.

- . La consommation obligatoire de glucose (19)

Un rapide calcul permet de comprendre la nécessité de la néoglucogénèse :

- le métabolisme de base d'un sujet de 70 kg, à jeûn depuis 24 heures, représente 1 800 calories. Son seul tissu cérébral consomme alors quotidiennement 130 g de glucose, la consommation totale obligatoire de glucose par l'organisme se situant aux alentours de 180 g/24 h ;

- les réserves glucidiques d'un tel sujet antérieurement bien portant peuvent être évaluées à 75 g de glycogène hépatique et 150 g de glycogène musculaire. Au mieux, 900 calories.

La néoglucogénèse représente donc le mécanisme de survie obligatoire à l'état de jeûne.

. Le jeûne bref

A la 24ème heure de jeûne, l'état métabolique peut être schématisé comme suit :

- 20 % des calories glucidiques consommées quotidiennement proviennent du catabolisme protidique. Ceci représente 75 à 100 g de protéines dégradées quotidiennement, soit encore le 1/3 du turn-over protidique quotidien (29);

- la lipolyse fournit 16 g de glycérol et 160 g d'acides gras. 120 g d'acides gras sont utilisés directement au niveau musculaire, les 40 g restants sont utilisés sous forme de corps cétoniques à destinée plus ubiquitaire.

- le lactate et le pyruvate, résidus de la glycolyse anaérobie au niveau des cellules sanguines, de la médullaire rénale et du tissu nerveux périphérique, fournissent 36 g de radicaux hydrocarbonés disponibles pour la néoglucogénèse ;

- l'énergie nécessaire à la néoglucogénèse à partir du pyruvate, du lactate et des amino-acides est fournie par l'oxydation des acides gras en acétyl-CoA, c'est-à-dire par la cétogénèse. Le siège de la néoglucogénèse est le foie, le rein, et peut-être la muqueuse intestinale.

L'activité des enzymes clefs de la néoglucogénèse augmente alors : la phospho-énol-pyruvate carboxylase permet un passage accru du pyruvate aux trioses phosphates par l'intermédiaire du malate intra-mitochondrial ; il en est de même en ce qui concerne l'activité de la pyruvate-kinase, de la fructose diphosphatase, et de la glucose-6-phosphatase, qui facilitent la resynthèse du glucose. Parallèlement, les enzymes de la glycolyse voient leur activité diminuer (5) ;

- enfin, le glycogène hépatique n'est jamais totalement consommé, mais semble en partie reconstitué en permanence grâce à la néoglucogénèse.

. Le jeûne prolongé

En cas de prolongation du jeûne, on assiste à une diminution progressive de la néoglucogénèse, et donc à un effet d'épargne protidique, et ce en dépit de l'augmentation de l'activité des enzymes de la néoglucogénèse. Cet effet d'épargne protidique se traduit par une diminution de l'excrétion urinaire azotée : l'azoturie correspond à une perte de 100 g de protéines au 1er jour, et à une perte de seulement 20 g de protéines au 30ème jour de jeûne (29).

L'apport protidique ne représente plus que 12 % de la néoglucogénèse au 8ème jour, et seulement 5 % au 40ème jour.

Différents mécanismes tendent à maintenir une amino-acidémie normale (29) :

- augmentation du catabolisme musculaire et hépatique ;

- diminution de l'anabolisme : on note une diminution de la synthèse des fibrilles musculaires, de certaines enzymes hépatiques et digestives d'importance moindre ; les synthèses protidiques non indispensables font en priorité les frais de cette économie et il est intéressant, à ce

niveau, de noter la différence de comportement de l'albumine qui chute, tandis que les globulines restent à des taux constants ;

- augmentation de l'utilisation d'autres nutriments, en particulier par le tissu cérébral, ce qui diminue d'autant la néoglucogénèse. La lipolyse assure alors 2/3 à 3/4 des besoins énergétiques cérébraux par l'intermédiaire des corps cétoniques.

Malgré l'intervention de ces mécanismes compensateurs, on observe :

- une diminution de l'azote α -aminé total qui chute de 12 % ainsi que l'amino-acidémie (61) ;

- et surtout , des variations de l'aminogramme (Schéma N° 26).

Au cours de la première phase de jeûne, les acides aminés à chaîne latérale ramifiée (léucine, isoleucine, valine) augmentent de façon significative dès le premier jour. Leur augmentation est maxima au 2ème jour mais diminue au 4ème jour. On observe parallèlement une augmentation de l'acide α -amino-butyrique, de la méthionine (20), des corps cétoniques et des acides gras libres de moindre importance, et de façon retardée (4ème jour) (1, 20).

L'expérimentation animale confirme ces données, et montre de plus l'augmentation de ces mêmes acides aminés intra-cellulaires, en particulier au niveau des tissus musculaires et hépatiques.

D'une façon générale, il semble que les acides aminés essentiels soient remis en circulation à partir du pool protidique à turn-over rapide, en nette diminution à partir de la 1ère semaine. Ceci expliquerait l'augmentation précoce des acides aminés à chaîne latérale ramifiée suivie d'une diminution lors de la prolongation du jeûne.

L'acide glutamique augmente au cours des deux premières semaines de jeûne, mais de façon non significative.

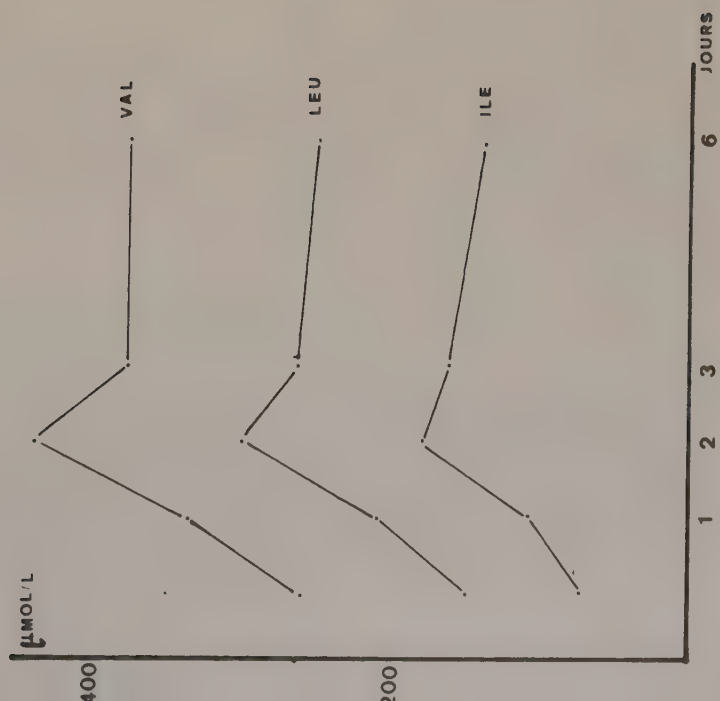
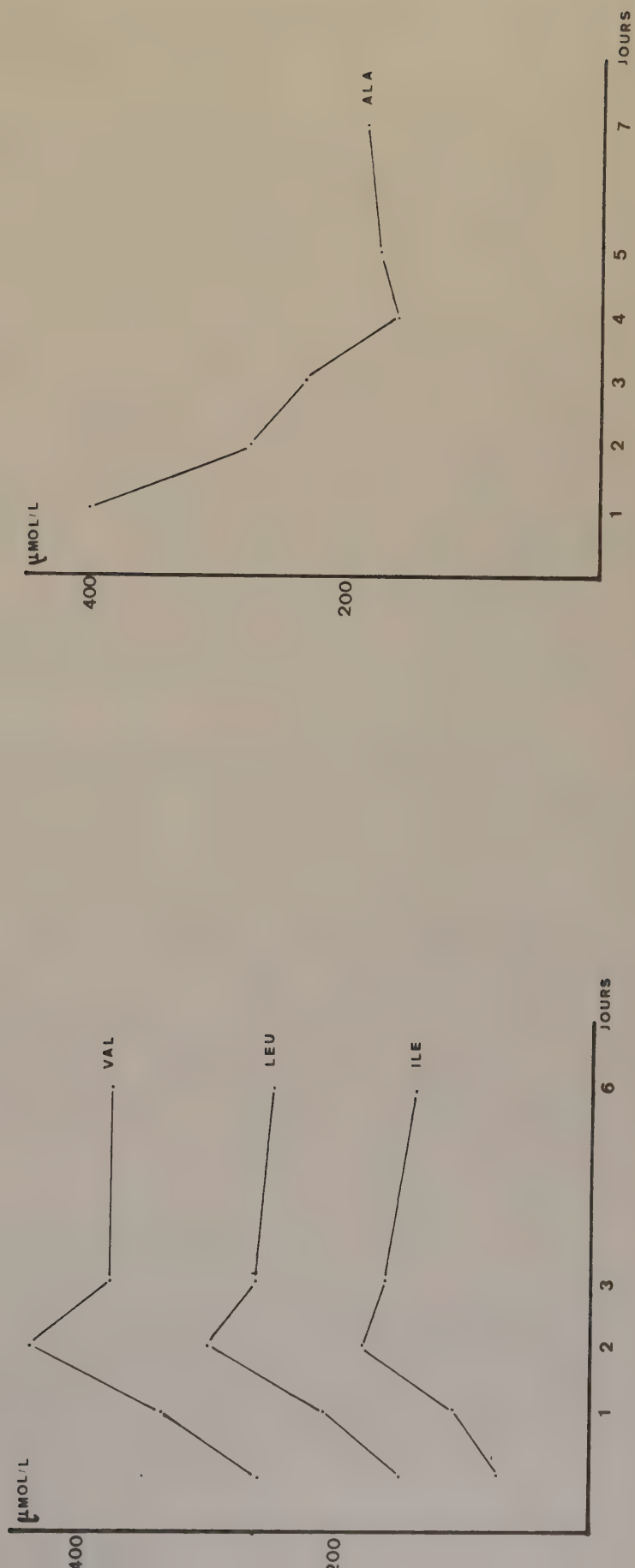
Au contraire, on note une diminution des taux plasmatiques d'alanine maxima au 3ème jour, et qui atteint 70 % de sa valeur basale. Cette diminution est imputée à l'augmentation de la néoglucogénèse, le pyruvate provenant de l'alanine étant le matériau privilégié de la néoglucogénèse. L'expérimentation animale prouve son origine musculaire, et après son transport plasmatique, sa captation hépatique.

On observe parallèlement une augmentation de l'activité des transaminases glutamique-pyruvique d'origine hépatique (20).

SCHEMA N° 26

Variations des taux de la valine, de la leucine, de l'isoleucine et de l'alanine, au cours de la première semaine de jeûne.

(d'après ADIBI)



La thréonine accuse une baisse significative au 3ème jour mais revient à des taux normaux après le 6ème jour.

Au cours de la deuxième période de jeûne,
après le 6ème jour, (1)

La modification la plus marquante de l'aminogramme plasmatique est l'augmentation de la glycine. Celle-ci serait due à la diminution de son incorporation dans les acides nucléiques dont la synthèse est diminuée au cours des états de jeûne ou de carence protéidique. Il n'y a pas de différences entre l'homme et la femme, ce qui exclut l'intervention de facteurs hormonaux.

Les acides aminés à chaîne ramifiée présentent une diminution des pics observés au cours des premiers jours, les taux restent cependant supérieurs aux valeurs normales. Selon ADIBI (2), c'est la mobilisation des graisses de l'organisme qui entraverait le métabolisme de ces acides aminés. En effet, la β -oxydation des acides gras entraînerait une véritable déviation métabolique du CoA qui serait alors indisponible pour l'oxydation des acides α -cétoniques résultant de la transamination des acides aminés à chaîne latérale ramifiée.

La taurine, la sérine, la glutamine et l'asparagine, la citrulline, la tyrosine et la phénylalanine ne présentent aucune modification significative (1, 20).

L'ornithine, la lysine, l'arginine diminuent de façon significative au 33ème jour de jeûne.

En conclusion, les perturbations portant sur le métabolisme des acides aminés à chaîne latérale ramifiée d'une part, et de l'alanine d'autre part, sont les modifications les plus caractéristiques de l'état de jeûne. Ces variations de l'aminogramme plasmatique reflètent les modifications du métabolisme général tendant à préserver l'homéostasie. Ces modifications sont contingentes à l'apport énergétique et protéidique comme en témoigne la normalisation de l'aminogramme en quelques heures après la reprise d'un régime normal (2).

* L'état de jeûne chez l'enfant

Le jeûne chez le nouveau-né n'a été étudié qu'à l'occasion de circonstances pathologiques. Les enzymes nécessaires à l'utilisation des corps cétoniques par le tissu cérébral sont présents. Chez l'enfant plus âgé, l'utilisation des acides gras libres, conjointement à celle des acides aminés libres reste largement possible.

* Le jeûne chez l'obèse

Les modifications observées chez l'obèse reproduisent en général les perturbations provoquées chez le sujet de poids normal, du moins pendant les deux premières semaines. L'importance des études consacrées au jeûne de l'obèse justifie cependant un chapitre à part.

En dehors du jeûne, l'amino-acidémie totale de l'obèse n'est pas différente de celle du sujet de poids normal. ADIBI (1) relève cependant une augmentation significative des acides aminés à chaîne latérale ramifiée et, en particulier, de la valine.

Au cours du jeûne, on observe quatre types de modification de l'aminogramme :

1. Augmentation précoce et transitoire des acides aminés à chaîne latérale ramifiée, ainsi que de l'acide α -amino-butyrique et plus tardivement de la méthionine (5ème jour). L'augmentation des acides aminés à chaîne latérale ramifiée est significativement plus importante chez l'obèse que chez le sujet de poids normal, mais plus lente. C'est la valine qui supporte la plus forte augmentation, chez l'obèse comme chez le sujet de poids normal. Cependant on observe après le 15ème jour une diminution des acides aminés à chaîne latérale ramifiée au-dessous des taux de base, ce qui n'est pas observé chez le sujet normal.

2. Augmentation retardée de la glycine, de la thréonine et de la sérine, s'installant progressivement au cours du jeûne. La sérine atteint son taux maximum au 21ème jour. La glycine et la thréonine présentent au cours des premiers jours une légère baisse toutefois non significative en ce qui concerne la glycine.

3. Diminution progressive ou retardée de la plupart des acides aminés. Cette baisse n'excède pas 25 % des taux de départ, et reste en général inférieure à 15 %.

Cependant, l'alanine présente une décroissance beaucoup plus importante en valeur absolue et relative, et ce dès le 1er jour de jeûne.

4. La lysine et la taurine sont les seuls acides aminés à ne présenter aucune modification reproductible au cours du jeûne prolongé.

Le mécanisme de ces variations a été étudié par FELIG (20) à partir de la mesure des différences artérioveineuses au niveau rénal et hépatique.

Au niveau hépatique

- à la 36ème-48ème heure de jeûne, le profil général des échanges au niveau du foie est identique. Cependant, le coefficient d'extraction hépatique de l'alanine est augmenté (71 % contre 43 % à l'état basal), sans qu'on observe une diminution de ses taux artériels.

Si le jeûne se prolonge, on assiste à une baisse des taux artériels de l'alanine, car son coefficient d'extraction hépatique reste le plus fort de tous les acides aminés, bien qu'inférieur à celui des premiers jours de jeûne.

Parmi les autres acides aminés, seule la glycine présente une augmentation de ses taux artériels. Son coefficient d'extraction hépatique n'augmente pas, ce qui explique son augmentation périphérique.

Au niveau rénal

- On observe à la 6ème semaine une diminution dans le sang veineux rénal de la glycine, la proline et de l'alanine ; la sérine est par contre augmentée de façon très significative dans le sang veineux rénal ;

- l'excrétion urinaire de la glycine est accrue ;

- le coefficient d'extraction rénale de l'alanine augmente malgré des taux artériels abaissés.

Ces modifications reflètent l'augmentation rénale et hépatique de la néoglucogénèse (38). Quelques remarques quant à l'interprétation métabolique peuvent être faites :

. l'alanine est le matériau de choix de la néoglucogénèse. Cependant la baisse de ses taux sanguins observée en cas de prolongation du jeûne semble être due à une diminution de son "relargage" d'origine musculaire, entraînant secondairement une diminution de la néoglucogénèse (cette diminution de la néoglucogénèse peut être corrigée par la perfusion d'acides aminés qui entraîne aussitôt une hyperglycémie) ;

. l'élévation spécifique des acides aminés à chaîne latérale ramifiée observée en début de jeûne est concomitante de la chute de l'insulinémie (5). On connaît depuis longtemps l'influence de l'insuline sur l'amino-acidémie (LUCK, 1928, et 10). L'insuline abaisse l'amino-acidémie globale et inhibe la libération des acides aminés à partir du muscle dans le courant sanguin (67). Inversement, le chien pancréatectomisé ou diabétique présente une augmentation des acides aminés à chaîne latérale ramifiée. On peut donc considérer que ces acides aminés plus la méthionine et l'acide α -amino-butérique sont les plus sensibles de tous

les acides aminés aux perturbations du système insulinaire. La chute de l'insuline en début de jeûne entraînerait une libération de ces acides aminés à partir des protéines labiles;

. l'augmentation de la glycine, de la sérine et de la thréonine pourrait être rapprochée de l'augmentation de la glycine et de la thréonine observée au cours de la malnutrition. On pourrait dans ce cas invoquer un déficit en folate, indispensable à l'entrée de la glycine dans la néoglucogénèse. Ce déficit entraînerait une diminution de la néoglucogénèse d'une part, et d'autre part, une accumulation de glycine et de thréonine, à cause de l'interconversion glycine-thréonine. En fait, l'apport de folate n'entraîne pas de diminution des taux de glycine et de thréonine. L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'augmentation plasmatique des taux de glycine et de thréonine est due à une libération accrue de ces acides aminés par le tissu musculaire.

2. VARIATIONS AU COURS DES CARENCES PROTIDIQUES

(Schémas N° 8 à 24, colonne N° 4)

Les régimes totalement carencés en protéines, ou seulement isocaloriques et hypoprotidiques n'entraînent pas, au moins lorsqu'ils sont expérimentés pendant des périodes relativement courtes (2 semaines), de diminution notable de l'azote α -aminé plasmatique.

Des modifications de l'aminogramme plasmatique apparaissent par contre dès les premiers jours de carence protidique.

ADIBI (1) trouve une diminution de la valine, significative dès le premier jour et encore accentuée au 2ème jour. Si le régime se prolonge, le taux plasmatique de valine remonte progressivement, pour rester finalement abaissé, mais de façon non significative à la 2ème semaine. L'ensemble des autres acides aminés essentiels demeure inchangé.

C'est au niveau des acides aminés non essentiels qu'on observe les modifications les plus caractéristiques des régimes sans protéines : l'alanine augmente significativement dès le premier jour et plus encore les jours suivants, pour rester finalement élevée en plateau à la 2ème semaine. On note également une augmentation de la glycine, mais, en valeur relative, moins importante que celle de l'alanine. L'augmentation de l'acide glutamique est, elle aussi, significative à la 2ème semaine, tandis que la baisse de l'acide α -amino-butyrique reste modérée et corrélée à celle de la valine.

La reprise d'un régime normoprotidique entraîne en quelques heures la normalisation de l'aminogramme.

SWENSEID (58) ne trouve pas, non plus, de modification du total des acides aminés essentiels chez des sujets recevant depuis un mois 3,5 g d'azote par jour et ce dans les deux sexes. On note cependant également la baisse significative de la valine, et de plus, une augmentation de la méthionine à la limite de la signification.

La somme des acides aminés non essentiels est par contre significativement augmentée. Ce sont l'alanine, la glycine, l'asparagine, la glutamine qui sont responsables de cette augmentation. L'acide α -amino-butyrique diminue, par contre, de façon très significative.

Il en résulte une augmentation du rapport acides aminés non essentiels / acides aminés essentiels qui passe de 2,04 chez les sujets témoins à 2,94 chez les sujets carencés en protéines. Ce travail confirme une étude précédente du même auteur, observant une augmentation du rapport de 2,20 à 4,00 chez des sujets recevant quotidiennement 35 g de protéines.

WELLER (63) a réalisé une étude systématique en faisant ingérer à une population normale des quantités connues de L-aminoacides cristallisés :

- . l'apport indispensable des aminoacides selon les critères de ROSE (48) ;
- . un apport reproduisant la composition de la protéine du blanc de l'oeuf ;
- . un apport équilibré d'après l'aminogramme sanguin de sujets consommant 12 g d'azote de blanc d'oeuf ;
- . un apport modifié à partir des deux régimes précédents ;

Ses conclusions sont les suivantes :

- les modifications de l'aminogramme sont si rapides qu'il n'existe aucune différence significative entre un prélèvement effectué à la 24ème heure et au 6ème jour d'un des régimes ;
- parmi les acides aminés essentiels, les acides aminés à chaîne latérale ramifiée s'abaissent, en particulier la valine, ainsi que la thréonine et la méthionine ;
- les acides aminés non essentiels s'élèvent, particulièrement la glycine et l'alanine ; l'acide aspartique et la citrulline restent inchangés, quel que soit l'apport protidique ;

- le rapport acides aminés non essentiels / acides aminés essentiels s'élève lorsque l'apport protidique diminue ;

- il existe paradoxalement moins de différences entre un régime sans protéines et un régime apportant 12 g d'azote, équilibré sur le modèle de la protéine du blanc de l'oeuf, qu'entre un régime apportant 3,5 g de protéines équilibré selon les critères de ROSE et un régime contenant 7 g d'azote, quelle que soit sa composition.

L'auteur ne propose aucune interprétation à cette observation, mais fait remarquer que l'aminogramme dépend à la fois du métabolisme des acides aminés (donc des proportions de chaque acide aminé dans le régime), mais aussi de "l'avidité" des tissus pour chacun des acides aminés (donc d'une éventuelle déplétion tissulaire antérieure en certains acides aminés). Il constate donc que si l'aminogramme varie en fonction des quantités protidiques ingérées, en aucun cas il ne peut servir à apprécier la valeur qualitative d'un régime.

GARLICH (28) a étudié les variations de l'aminogramme et du lipidogramme déterminées par l'ingestion d'un régime hypoprotidique et hypocholestérolémiant. Le passage d'un régime apportant 100 g de protéines à un régime en apportant 25 g entraîne une augmentation de la glycine, de l'asparagine-glutamine et de l'alanine. On observe une diminution de la lysine, de la thréonine, de la valine et de la leucine. L'auteur remarque que ces modifications sont comparables à celles observées dans le Kwashiorkor, mais moins importantes.

Le rapport acides aminés non essentiels / acides aminés essentiels passe de 1,82 à 2,90.

POZEFSKY a également montré chez l'obèse un effet d'épargne protidique par les acides α -cétoniques homologues des acides aminés essentiels, cela durant plusieurs jours après leur perfusion (49).

L'interprétation métabolique de ces modifications n'est pas parfaitement claire :

. Bien que l'azote α -aminé plasmatique reste constant, le pool protidique total diminue, ainsi que

. les synthèses protidiques ; enzymes digestives, A.R.N. hépatique, enzymes pancréatiques, de l'albumine plasmatique. Cette diminution des synthèses a pour premier effet une épargne des acides aminés essentiels ;

. l'augmentation des acides aminés non essentiels est due au catabolisme musculaire, et pour certains acides

aminés à l'augmentation des transaminations sur le pyruvate, à cause de la place relativement plus importante des hydrates de carbone dans ce type de régime. Ceci diminue la néoglucogénèse, permettant une économie protidique.

Deux mécanismes de régulation interviennent en cas de carence calorique et/ou protidique :

- . diminution des synthèses protidiques,
- . diminution de la néoglucogénèse, associée à l'utilisation d'autres sources énergétiques permettant l'épargne protidique.

3. STRESS ET INFECTION

FELIG (18), dans l'Editorial de juin 1976 du "New England Journal of Medicine", estime que les pertes azotées après un stress ou un traumatisme grave représentent quotidiennement entre 300 et 600 grammes de poids corporel, soit 75 à 150 g de protéines.

WANNEMACHER (29) donne des chiffres du même ordre, voire plus élevés : 580 à 860 g seraient quotidiennement perdus après une fracture grave, 650 à 900 g après une gastrectomie, 725 g après une typhoïde non traitée; 10 % du poids du corps peuvent être perdus après une infection bactérienne ou virale en une semaine. C'est le muscle squelettique qui supporte en très grande partie l'augmentation du catabolisme protidique. L'augmentation du catabolisme protidique est en partie expliquée par l'augmentation du turnover glucidique qui passe de 190 à 446 g/jour.

Expérimentalement, Mc. MENAMY distingue différents états cataboliques (59) :

- l'hypercatabolisme caractérisé par une augmentation des glucocorticoïdes, de l'épinéphrine, de l'hormone de croissance, du glucagon, associée à une augmentation généralisée du tonus sympathique (avec diminution de l'insulinémie) et augmentation du tonus para-sympathique ;
- le catabolisme de stress : hyperglucagonémie, mais hyperinsulinémie corrélée à l'hyperglycémie, augmentation du tonus sympathique sans augmentation du tonus para-sympathique ;
- le catabolisme de l'état de jeûne.

L'état d'hypercatabolisme entraîne un échappement du système nerveux central à ses mécanismes habituels de contrôle, en particulier la glycémie. Au cours du catabolisme

de stress, le système nerveux central reste sensible à la glycémie, mais à des taux plus élevés qu'au cours du jeûne. De toute façon, on observe une hyperglycémie, une glycosurie, une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone, aussi bien per os que intra-veineux, une augmentation de la glycolyse et de la néoglucogénèse.

Les perturbations du métabolisme protidique affectent en priorité le tissu hépatique : on observe une chute de l'albumine et de la transferrine plasmatiques, une augmentation de la céruléoplasmine, de l'haptoglobine et du fibrinogène, l'apparition dans le plasma de protéine C-réactive. Le dysfonctionnement hépatique est corroboré par l'apparition d'un ictère (au moins biologique), l'augmentation des phosphatases alcalines, une diminution de la clearance au vert d'indocyanine.

Les aminoacides totaux diminuent précocément (chez le rat infecté, dès la 4^{ème} heure), sans doute au profit de la synthèse des protéines précitées, et de certaines protéines jouant alors un rôle important, tel le facteur de stimulation de la phagocytose. La synthèse des immunoglobulines et la multiplication des cellules immunologiques compétentes sont également grandes consommatrices d'acides aminés ; de même la reconstitution du pool sanguin en cas d'hémorragie.

Les modifications de l'aminogramme plasmatique sont cependant insuffisantes pour apprécier les modifications affectant le pool global des acides aminés libres. VINNARS a étudié en phase catabolique post-agressive, les modifications de l'aminogramme plasmatique et de l'aminogramme intracellulaire. (60, 61).

A l'état physiologique, la concentration des acides aminés libres intra-cellulaires est bien supérieure à celle du plasma (environ 35 mmoles/l de liquide intracellulaire), le gradient de concentration étant maintenu par des systèmes de transport membranaires actifs.

Dans le plasma, les modifications les plus notables en période post-agressive sont une augmentation de la phénylalanine et de la tyrosine, associée à une diminution de l'isoleucine et de l'histidine. La sérine et la proline diminuent de façon peu significative, tandis que la leucine augmente modérément. La diminution de l'alanine, de la glycine et de la lysine n'est pas significative.

Dans le muscle, le pool des acides aminés libres intracellulaires chute de 16 %. Par ordre décroissant, la baisse du taux intracellulaire affecte la glutamine, l'arginine, la lysine, la proline et l'acide glutamique. On observe parallèlement une augmentation importante de la taurine, de la valine et de la phénylalanine, plus faible pour la glycine, la sérine et l'alanine, tandis que la citrulline et la tyrosine sont élevées peu significativement (61).

Comparé à celui de sujets sains, le gradient de concentration s'élève plus pour la glycine et la valine, un peu moins pour la sérine, l'alanine, l'isoleucine et la leucine, et peu pour la méthionine. Le rapport phénylalanine/tyrosine est supérieur à la normale (1,10 contre 0,72) dans le liquide intra-cellulaire.

En conclusion, l'aminogramme plasmatique paraît insuffisant pour apprécier les variations du pool des acides aminés libres. L'interprétation des résultats obtenus est cependant instructive :

- . expérimentalement, les corticostéroïdes augmentent le taux des acides aminés libres intra-cellulaires ; il n'en est pas de même en phase catabolique post-agressive puisque certains acides aminés intra-cellulaires augmentent alors que d'autres diminuent ;

- . en phase post-agressive, malgré l'hyperinsulinisme (42) du catabolisme de stress, on ne retrouve pas la diminution des taux des acides aminés dans le plasma et l'augmentation de six des acides aminés dans le liquide intra-cellulaire normalement secondaire à une augmentation des taux d'insuline (61) ;

- . au cours du jeûne, comme en période post-prandiale, les variations de l'alanine et de la glutamine plasmatiques sont parallèles ; l'augmentation intra-cellulaire de l'alanine est accompagnée en période post-agressive d'une chute de la glutamine (38) ;

- . alors qu'au cours du jeûne prolongé, la lysine reste pratiquement stable, on observe en phase post-agressive une chute de la lysine intra-cellulaire ; ceci pourrait être interprété comme un facteur limitant l'anabolisme protidique.

Il semble donc difficile de résumer les résultats de la littérature et de les comparer avec nos sujets témoins.

En effet, les résultats sont soumis à des modifications très importantes qui tiennent :

- . à la méthodologie,

- . autant qu'aux variations individuelles, ou fonctions d'un état physiologique (âge, sexe, période du cycle menstruel, rythme nycthémeral, activité physique) ou pathologique (état nutritionnel, stress).

De plus, notre échantillonnage est réduit. Cependant une étude analytique de nos résultats permet quelques remarques :

- . en ce qui concerne l'amino-acidémie totale :

Sept des huit prélèvements se situent dans les fourchettes normales citées dans la littérature (Cf. Tableau I), seul l'aminogramme N° 1 est inférieur au taux normal le plus bas.

Si on exclut le premier prélèvement (8 heures) du témoin N° 2 (VEN...), on observe chez les 2 sujets une augmentation croissante de l'amino-acidémie totale au cours du nycthémer.

L'augmentation est de 37 % pour le témoin N° 1 entre 8 heures et 17 heures ; de 17 % entre 11 heures et 17 heures pour le témoin N° 2. Ces variations ne paraissent pas incompatibles avec les variations nycthémerales de sujets normaux. Cependant l'existence d'un rythme nycthémeral chez les sujets perfusés n'a jamais été démontrée.

L'amino-acidémie totale maximum du premier patient est significativement différente de l'amino-acidémie totale moyenne du deuxième. Nous n'avons aucune explication. Mais si on compare ces valeurs, respectivement $1\,489 \pm 197$ μ moles et $1\,964 \pm 145$ μ moles à celles de SOUPART, on peut admettre qu'elles sont très proches l'une de l'autre ;

. quant au rapport des acides aminés non essentiels / acides aminés essentiels :

Sur les huit prélèvements, la moyenne des rapports acides aminés non essentiels / acides aminés essentiels est égale à $2,03 \pm 0,23$.

Cette valeur est tout à fait comparable à celle calculée chez des sujets normalement nourris. (N.B. nous avons inclus parmi les acides aminés essentiels l'histidine) ;

. l'aminogramme ne révèle aucune carence isolée. Son profil ne peut être rapproché d'aucune des modifications précédemment décrites (en particulier : jeûne, carence protéidique et, fait plus remarquable, de l'aminogramme de stress).

B - LES AMINOGRAMMES AU COURS DES PERFUSIONS

L'AMINO-ACIDEMIE TOTALE (Cf. schéma N° 6)

Au cours de la perfusion d'H.N.P. 20 (Cf. Tableau III), l'amino-acidémie totale moyenne des huit prélèvements étudiés est de $7\,463\ \mu\text{moles/l} \pm 2\,993$. Les extrêmes sont $3\,874\ \mu\text{moles}$ (BIG... N° 4) et $13\,250\ \mu\text{moles}$ (LON... N° 6). Ces valeurs se situent dans les valeurs hautes de la normale ou les dépassent de beaucoup : ceci nous a conduit à envisager la toxicité aiguë des divers acides aminés.

Au cours de la perfusion de T.G.C. (Cf. Tableau IV) l'amino-acidémie totale moyenne des six prélèvements étudiés est de $4\,262\ \mu\text{moles/l} \pm 2\,787$. Les extrêmes sont $2\,380\ \mu\text{moles/l}$ (BUS... N° 15) et $9\,383\ \mu\text{moles/l}$ (ARL... N° 12). Ces valeurs se situent également parmi les valeurs hautes de la normale.

L'AMINOGRAMME PLASMATIQUE

1. La toxicité aiguë des acides aminés (40)

La toxicité aiguë des aminoacides a été peu étudiée. MILNE a cependant regroupé les différentes données concernant ce sujet et nous rappellerons à partir de ses travaux les principaux résultats expérimentaux et les diverses constatations cliniques.

D'une façon générale, la toxicité des formes "L" est supérieure à celle des formes "D". Ceci est rapporté à une pénétration intra-cellulaire moins facile des formes "D", et à leur élimination rénale plus importante. Cette constatation est particulièrement évidente pour les acides aminés les plus toxiques, la thréonine et le tryptophane, dont les formes "D" sont respectivement 2,1 et 2,6 fois moins toxiques que leurs formes "L".

* L'expérimentation animale

est généralement réalisée par l'étude de la DL₅₀ déterminée par l'injection intrapéritonéale d'un aminoacide donné. Celle-ci est très variable selon l'acide aminé considéré : $57\ \mu\text{moles/kg}$ pour l'alanine et $8\ \mu\text{moles/kg}$ pour le tryptophane. La plupart des acides aminés déterminent les mêmes symptômes à dose toxique : entre la 10ème minute et 2 heures après l'injection intrapéritonéale apparaissent hypothermie, dyspnée, prostration, anorexie totale, mouvements incoordonnés.

L'injection de thréonine et de valine est marquée par l'apparition d'une contracture spastique, tandis que celle de lysine et d'arginine provoque une atonie généralisée.

L'étude histologique montre une vacuolisation des cellules tubulaires rénales, une "congestion" glomérulaire et une vacuolisation des hépatocytes. Ces lésions sont réversibles en une à deux semaines en cas de survie de l'animal.

La toxicité d'un mélange d'acides aminés est toujours supérieure à la somme calculée de la toxicité de chacun des acides aminés. Cependant, la L-arginine a un effet protecteur lorsqu'elle représente au moins 12 % du mélange.

Cet effet est imputable à trois causes : l'hyperammoniémie, l'hypoglycémie et l'acidose. Cependant, aucune de ces causes ne peut être considérée comme déterminante dans la toxicité aiguë des acides aminés :

- . l'hyperammoniémie secondaire à l'injection de la DL.50 d'un aminoacide donné est toujours moindre que celle secondaire à l'injection de la DL.50 d'acétate d'ammonium ;

- . presque tous les acides aminés ont un effet hyperglycémiant immédiat ; dans un second temps, peut apparaître une hypoglycémie plus ou moins marquée selon l'acide aminé injecté (par ordre d'effet décroissant : valine, leucine, isoleucine, phényl-alanine, tryptophane, méthionine, histidine) ; la thréonine n'a pas d'effet sur la glycémie, tandis que l'arginine et la lysine restent hyperglycémiantes ;

- . l'acidose peut apparaître pour des injections d'arginine ou de lysine sous forme de monochlorhydrate ; elle ne peut cependant représenter qu'un facteur aggravant en abaissant la DL. 50 mais n'est pas un facteur déterminant.

* Chez l'homme,

parmi les acides aminés suivants : arginine, lysine, leucine, phénylalanine, valine, histidine, méthionine perfusés au rythme de 30 g en 30', seule la méthionine donne des signes d'intolérance : nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, désorientation psychique. Ces signes sont variables d'un sujet à l'autre.

22,5 g en 30' de thréonine déterminent des céphalées, douleurs lombaires, hyperthermie. 15 g d'isoleucine ont les mêmes effets ; 7,5 g de tryptophane provoquent nausées, vomissements, bradycardie ; la toxicité du tryptophane est considérablement accrue par les I.M.A.O. Des doses équivalentes d'hydroxyproline suffisent à provoquer des douleurs musculaires, des nausées et une hyperthermie persistant pendant 12 à 36 heures après l'injection.

Les mécanismes invoqués pour rendre compte de la toxicité des acides aminés sont les mêmes que chez l'animal. L'hyperammoniémie est toujours à des taux bien inférieurs à ceux observés dans le coma hépatique. L'hypoglycémie secondaire est due à la stimulation de la libération d'insuline et d'hormone de croissance. Par ordre décroissant, les acides aminés les plus hypoglycémisants sont l'arginine, la lysine, la leucine, la phénylalanine, la valine, la méthionine, l'histidine. Cet effet n'est pas là encore prépondérant.

2. Nos résultats

En cours de perfusion d'acides aminés, nous n'avons jamais remarqué de signes d'intoxication aiguë.

Cependant, nous avons pu vérifier l'apparition d'une acidose métabolique dès la fin de 500 cm³ d'H.N.P. 20 en 6 heures. Celle-ci est facilement compensée en cas d'apport peu important (≤ 500 cm³ par 24 h). Dans les alimentations parentérales à haut niveau calorico-azoté (Azote ≥ 20 g/24 h) l'acidose métabolique est patente, responsable d'une hyperventilation. Elle nécessite sa correction par des solutés alcalinisants (bicarbonate, Tham).

L'aminogramme en cours de perfusion est difficilement interprétable :

. pour l'H.N.P. 20, tous les amino-acides, sauf la sérine (Schéma N° 39), la tyrosine (Schéma N° 49), et la cystéine (Schéma N° 46) ont des valeurs moyennes bien supérieures à celles de la littérature (Cf. Schéma N° 27) et de nos témoins (Cf. Tableau N° VIII) ;

. pour le T.G.C., seuls les taux de phénylalanine (Schéma N° 50) et de méthionine (Schéma N° 47) sortent des valeurs de la littérature (Cf. Schéma N° 28). Par rapport à nos témoins, un acide aminé sur deux présente un pic ($p < 0,01$) (Cf. Tableau N° VIII).

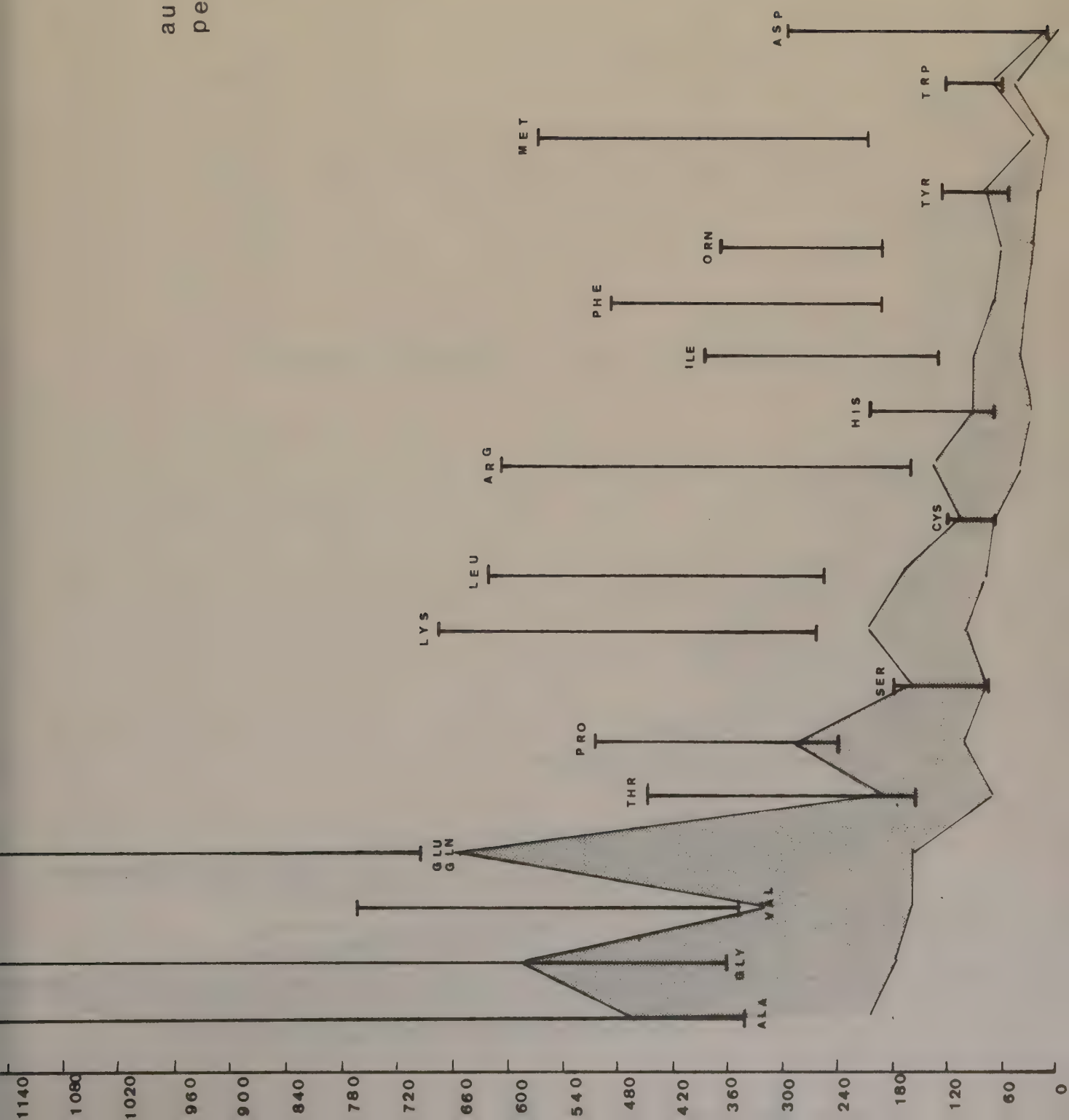
Cependant aucun des acides aminés n'atteint des concentrations toxiques puisque le rythme de perfusion n'est jamais suffisant pour observer des signes d'intoxication aiguë (T.G.C. : débit maximum 5,60 g d'acides aminés / heure ; H.N.P. 20 : débit maximum 11,60 g d'acides aminés / heure).

SCHEMA N° 27

Taux des amino-acides ($\bar{m} \pm 2\sigma$)
au cours de la perfusion d'H.N.P. 20.

En grisé : valeurs extrêmes de SOUPART.

au milieu de la
perfusion de HNP

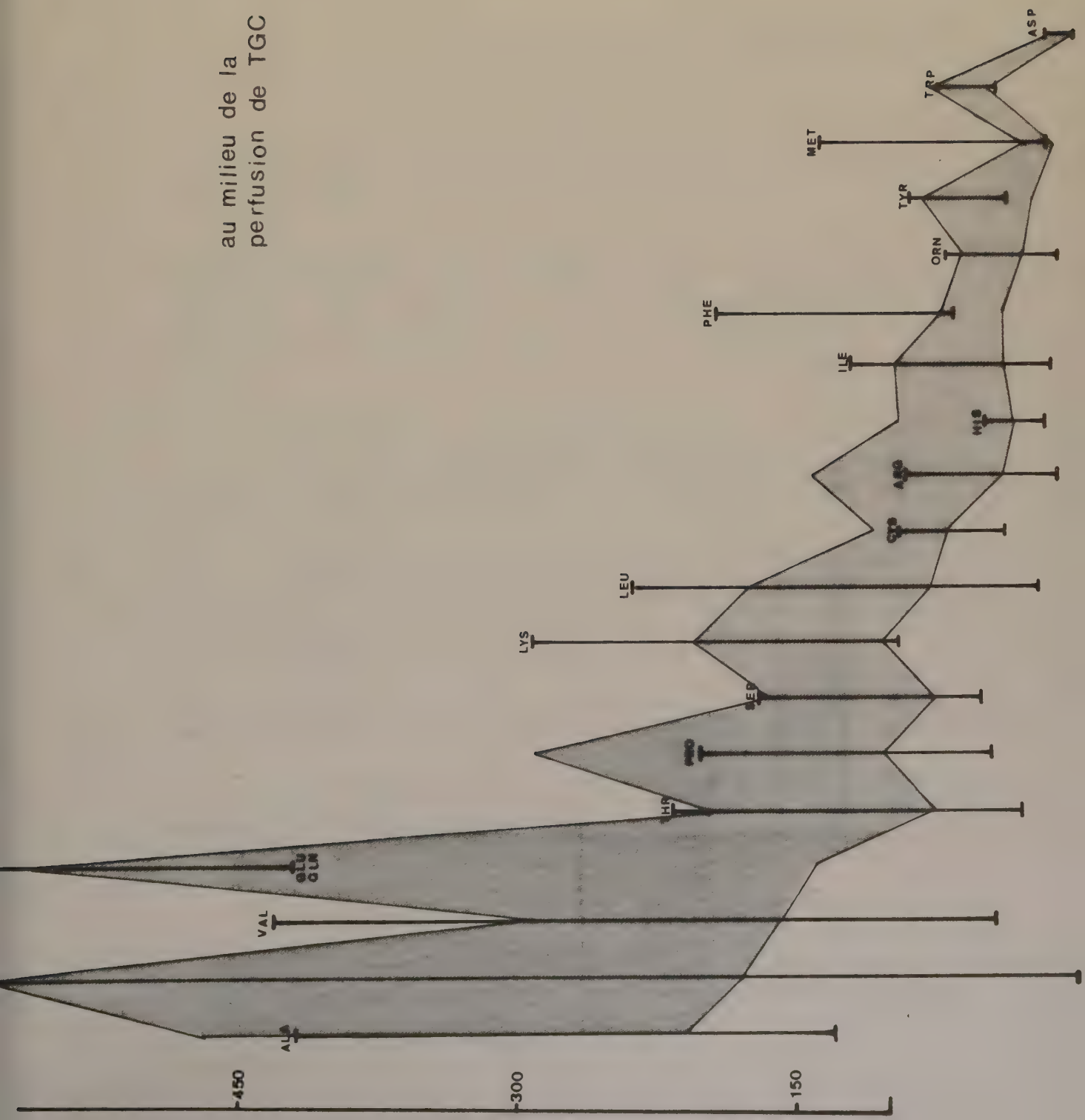


SCHEMA N° 28

Taux des amino-acides ($\bar{m} \pm 2\sigma$)
au cours de la perfusion de T.G.C.

En grisé : valeurs extrêmes de SOUPART

au milieu de la
perfusion de TGC



C - LES AMINOGRAMMES 3 HEURES APRES LA FIN DES
PERFUSIONS D'AMINO-ACIDES

L'AMINO-ACIDEMIE TOTALE

* Après l'H.N.P. 20

L'amino-acidémie totale est de 2 680 μ moles/l
 $\pm$ 812 μ moles/l. Les extrêmes sont de 1 793 μ moles/l et de
 3 898 μ moles/l, comparées avec les témoins (Schéma N° 6).

La valeur moyenne est située dans les valeurs hautes d'ADIBI, dans les valeurs basses d'ARMSTRONG, et en plein dans les valeurs citées par SOUPART.

La valeur la plus basse (1 793 μ moles/l, N° 9) est supérieure aux valeurs les plus basses citées par SOUPART (1 440 μ moles/l) et proche des valeurs les plus basses citées par SWENDSEID (1 847 μ moles/l).

Les valeurs les plus hautes mesurées trois heures après H.N.P. 20 (3 998 μ moles/l, N° 6) dépassent toutes les valeurs extrêmes de la littérature. Cependant ce chiffre n'est pas très éloigné des valeurs extrêmes citées par SOUPART (3 998 μ moles/l contre 3 770 μ moles/l).

* Après T.G.C. (Cf. Schéma N° 6).

L'amino-acidémie totale moyenne est de 2 080 μ moles/l
 $\pm$ 532. Les valeurs extrêmes sont : 1 631 μ moles/l et
 3 076 μ moles/l.

Comparées avec les témoins, la valeur la plus basse (N° 13) est inférieure à la plus basse des valeurs mesurées trois heures après H.N.P. 20 ; elle reste cependant supérieure à la valeur la plus basse calculée à partir de chiffres de SOUPART.

La valeur moyenne entre dans le cadre des valeurs calculées à partir des chiffres cités par ADIBI et SWENDSEID.

La valeur la plus haute est située dans la moyenne des chiffres calculés à partir de ARMSTRONG et reste, bien entendu, inférieure aux chiffres maxima calculés à partir de SOUPART.

En conclusion,

la moyenne des aminoacidémies totales mesurée 3 heures après la fin de la perfusion d'H.N.P. 20 et de T.G.C. se situe

dans les valeurs moyennes citées par les différents auteurs.

Cependant, la moyenne des chiffres des patients perfusés avec de l'H.N.P. 20 est supérieure à celle des patients perfusés avec du T.G.C.

Mais trois patients sur quatorze ont un comportement très différent : il s'agit des aminogrammes N° 6, 10, 16 dont les valeurs dépassent de beaucoup la moyenne plus 2 écarts types. Nous n'avons à l'heure actuelle aucune explication logique.

L'AMINOGRAMME

1. Comparaison de l'aminogramme entre les sujets témoins et les sujets perfusés avec l'H.N.P. 20 (en cours de perfusion et 3 heures après la fin) (Schéma N° 29).

Tous les acides aminés présentent en cours de perfusion des taux significativement plus élevés que ceux des témoins. Ceci est bien normal compte tenu que l'H.N.P. 20 contient tous les acides aminés étudiés (Cf. Schémas N° 33 à 51).

Trois heures après la fin de la perfusion, certains acides aminés conservent des taux significativement élevés, ce sont : l'ornithine (Schéma N° 33), le tryptophane (Schéma N° 36), la sérine (Schéma N° 40), la glutamine (Schéma N° 42), la proline (Schéma N° 42), la valine (Schéma N° 45), la cystéine (Schéma N° 46), la méthionine (Schéma N° 47), la phénylalanine (Schéma N° 51).

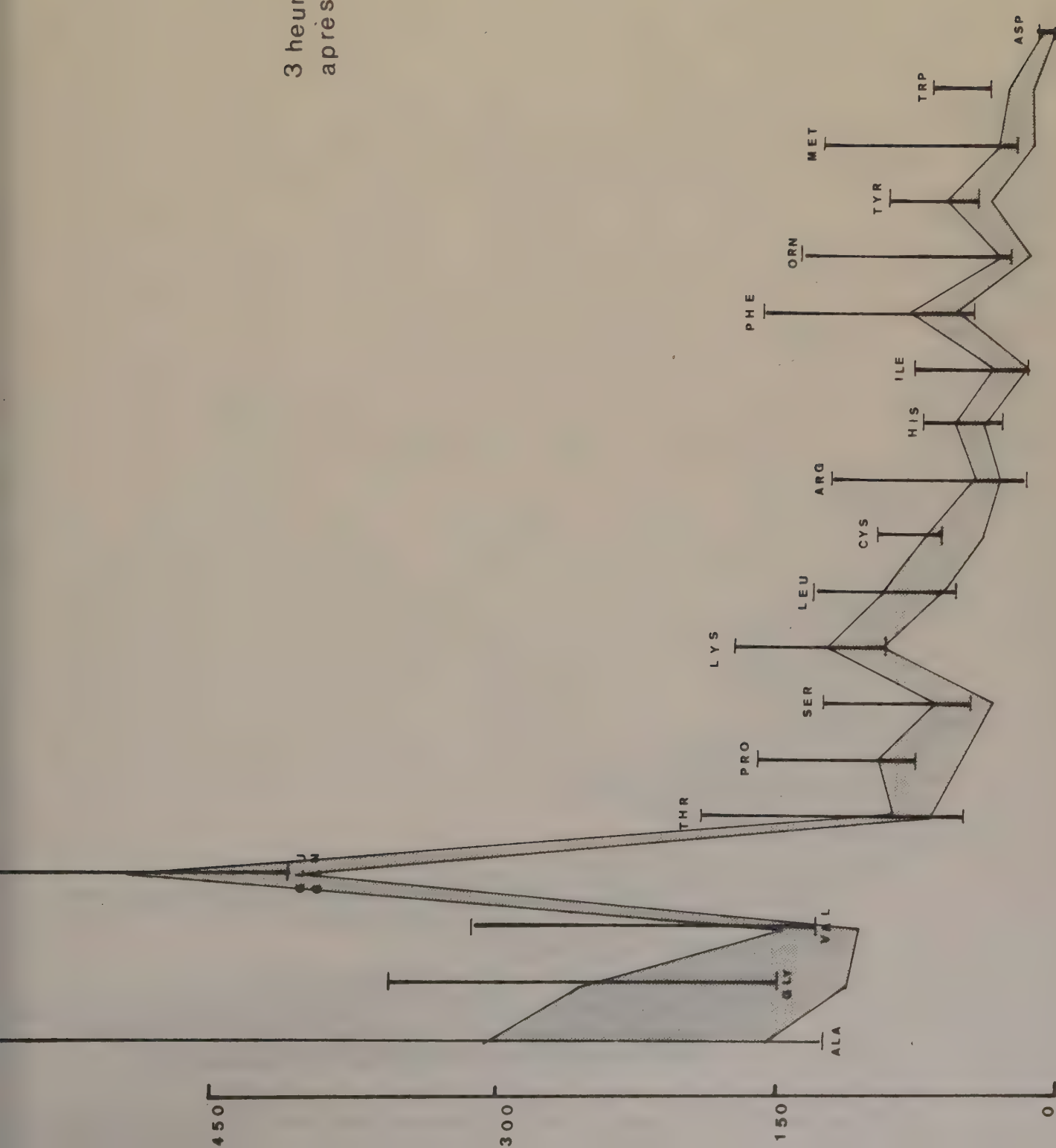
Cependant, par rapport aux valeurs de la littérature, la sérine (Schéma N° 30), la proline, la valine, la cystéine, la glutamine, le tryptophane sont à des taux normaux. Il n'en est pas de même pour la méthionine, la phénylalanine et l'ornithine qui restent élevées. Mise à part cette dernière, toutes deux sont des acides aminés essentiels. Il paraît donc logique de parler de surcharge en ces deux acides aminés, puisque incomplètement métabolisés 3 heures après les perfusions.

SCHEMA N° 29

Taux des amino-acides ($\bar{m} \pm 2\sigma$)
3 heures après la perfusion d'H.N.P. 20

En grisé : valeurs de nos témoins
(8 valeurs, $\bar{m} \pm 2\sigma$)

3 heures
après HNP

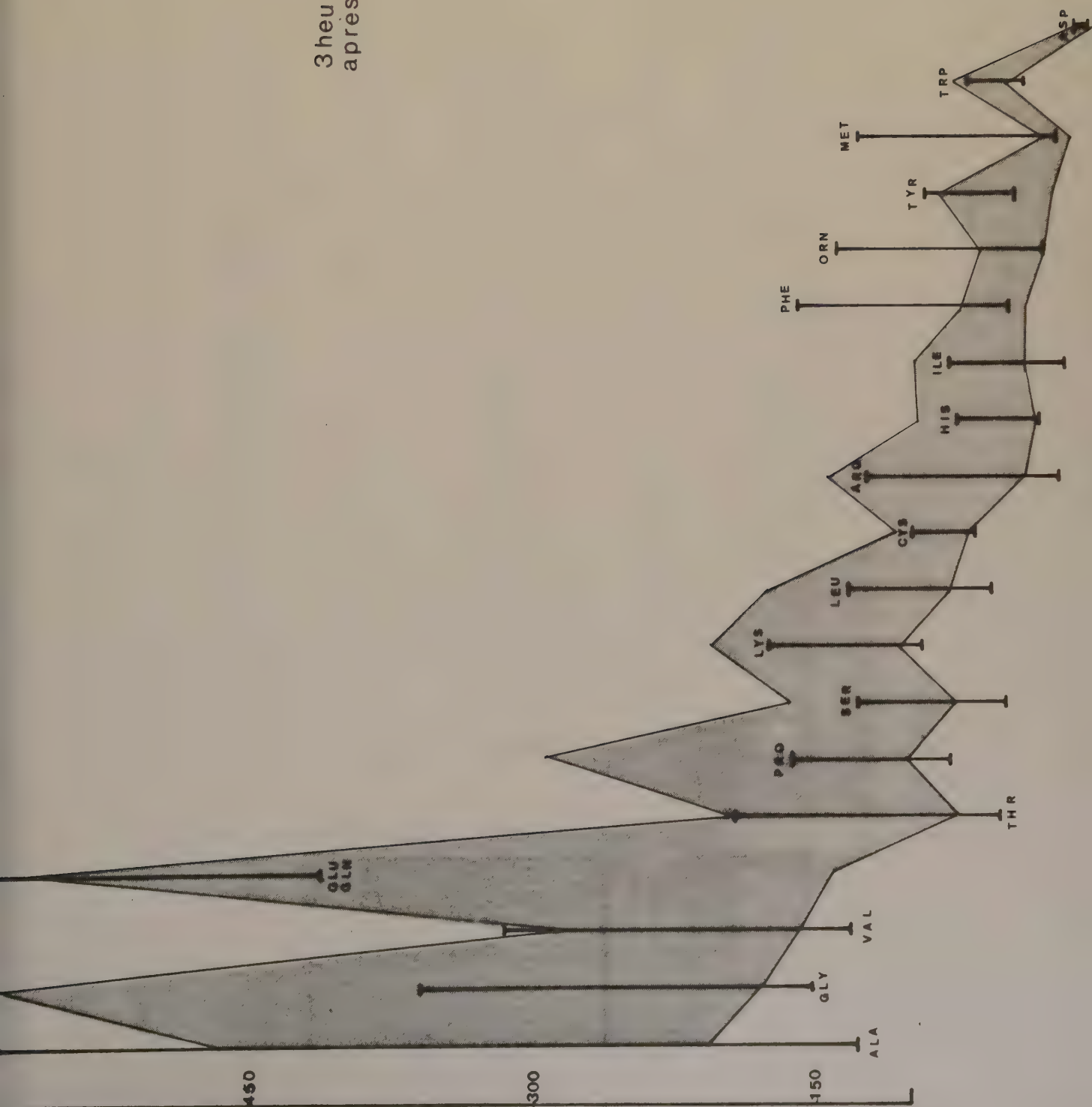


SCHEMA N° 30

Taux des amino-acides ($\bar{m} \pm 2\sigma$)
3 heures après la perfusion de H.N.P. 20

En grisé : valeurs extrêmes de SOUPART

3 heures
après HNP



ACIDES AMINES	COMPARAISON DES MOYENNES DES TEMOINS A CELLES	
	Pendant H.N.P. 20	3 h après H.N.P. 20
	p	p
ORN*	0,01	0,01
LYS*	0,01	NS
HIS*	0,01	NS
TRY*	0,01	0,01
ARG*	0,01	NS
ASP*	0,01	NS
THR*	0,01	NS
SER*	0,01	0,01
GLU*		
+	0,01	0,05
GLN*		
PRO*	0,01	0,05
GLY*	0,01	NS
ALA*	0,01	NS
VAL*	0,01	0,05
CYS*	0,01	0,05
MET*	0,01	0,05
ILE*	0,01	NS
LEU*	0,01	NS
TYR*	0,01	NS
PHE*	0,01	0,05

* acides aminés contenus dans l'H.N.P. 20

Tableau N° VII

La normalisation rapide du taux de l'histidine (Schéma N° 34) après la perfusion d'H.N.P. 20 peut être en rapport avec son index d'élimination urinaire, le plus élevé de tous les acides aminés (F. GOUIN).

2. Comparaison entre les sujets témoins et les sujets perfusés avec le T.G.C. en cours de perfusion et 3 heures après la fin (Schéma N° 31).

ACIDES AMINES	COMPARAISON DES MOYENNES DES TEMOINS A CELLES	
	pendant T.G.C.	3 h après T.G.C.
	p	p
ORN	0,005	NS
LYS*	0,01	NS
HIS	NS	NS
TRY*	0,001	0,05
ARG*	NS	NS
ASP	0,05	NS
THR*	NS	NS
SER	0,05	0,01
GLU + GLN	0,05	0,01
PRO	NS	NS
GLY*	0,05	0,05
ALA	NS	NS
VAL*	NS	NS
CYS	NS	NS
MET*	0,01	NS
ILE*	0,05	NS
LEU*	NS	NS
TYR	NS	NS
PHE*	0,001	NS

*Acides aminés contenus dans le T.G.C.

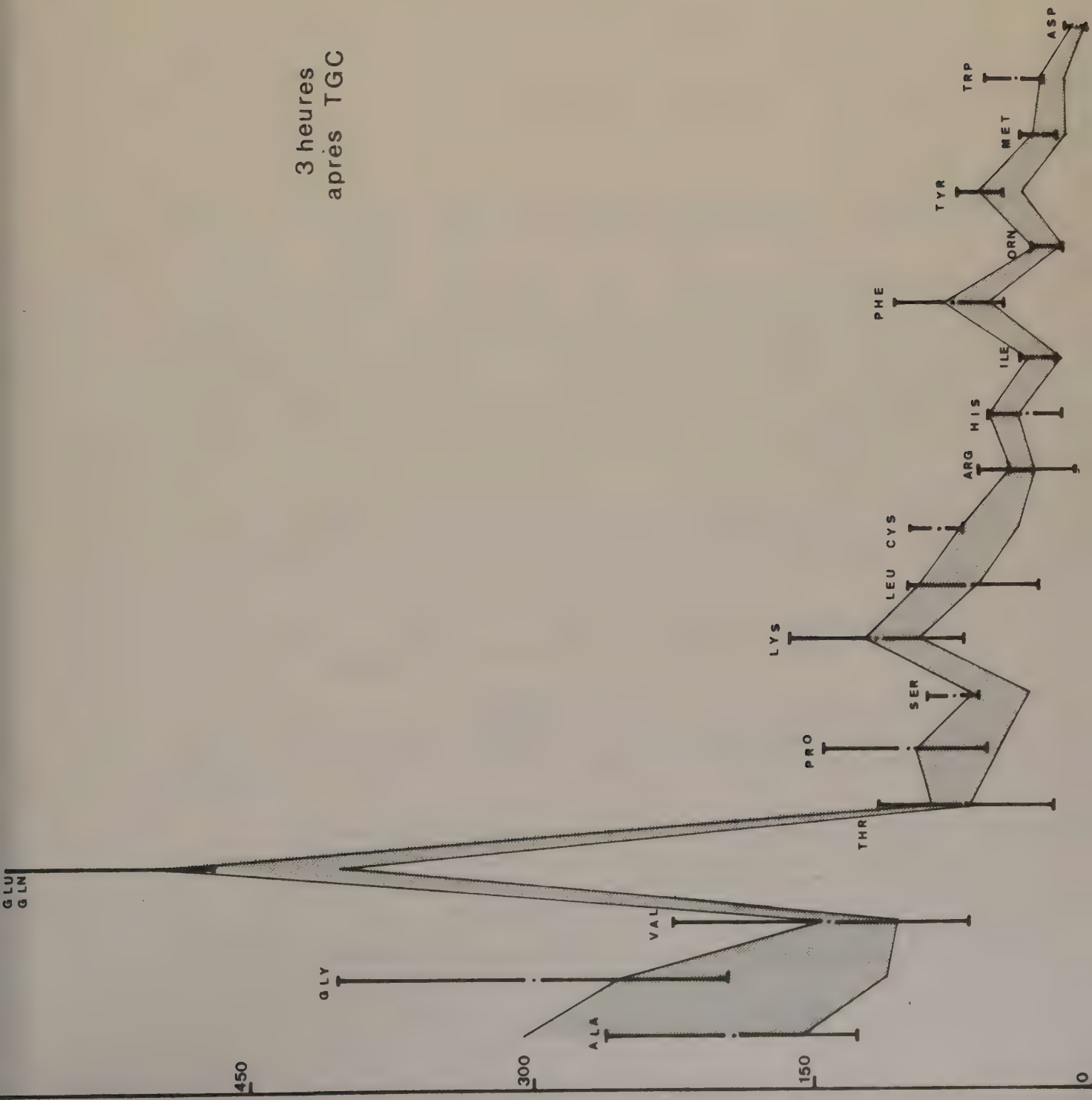
Tableau N° VIII

SCHEMA N° 31

Taux des amino-acides ($\bar{m} \pm 2\sigma$)
3 heures après la perfusion de T.G.C.

En grisé : valeurs de nos témoins
(8 valeurs, $\bar{m} \pm 2\sigma$)

3 heures
après TGC



L'étude des acides aminés permet les remarques suivantes : (Schéma N° 32)

L'ornithine (Schéma N° 33) et l'aspartate (Schéma N° 38) non contenus dans le T.G.C. s'élèvent de façon significative en cours de perfusion, puis diminuent 3 heures après la fin de perfusion de T.G.C.

Le groupe acide glutamique - glutamine s'élève également de façon significative au cours de la perfusion, mais reste significativement élevé 3 heures après la fin de la perfusion.

On peut en déduire (Cf. Schéma N° 52) une stimulation du cycle de l'uréogénèse : l'aspartate est produit par transamination à partir du glutamate, et entre dans le cycle de l'urée. On devrait observer une augmentation de l'arginine, or celle-ci n'augmente pas de façon significative, même pendant la perfusion. L'activité enzymatique de l'arginase doit donc être augmentée avec augmentation de la production d'urée.

La lysine (Schéma N° 34) augmente de façon transitoire, malgré un apport relativement important (8,35 % du total des acides aminés contenus dans le T.G.C.).

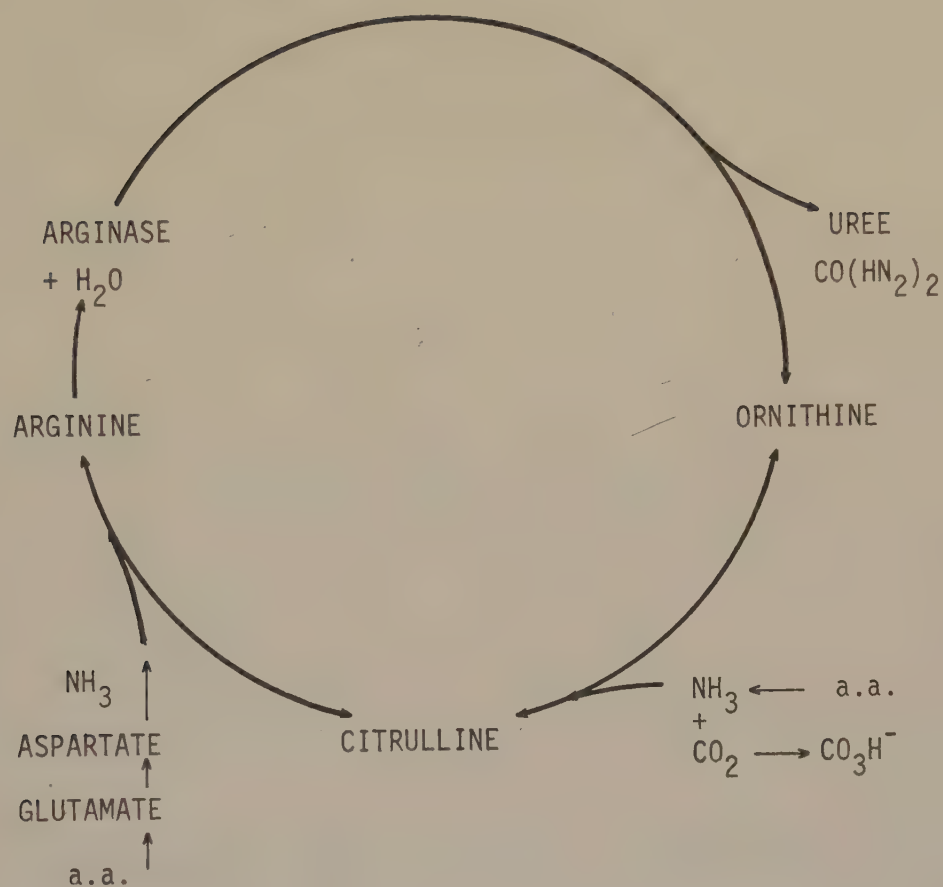
Les taux d'histidine sont abaissés pendant et après la perfusion de T.G.C. par rapport aux témoins. Cette diminution est remarquable puisque l'histidine n'est pas apportée par le T.G.C. et qu'elle est la seule à diminuer. Il pourrait s'agir d'une hémodilution. Cependant, 12 heures après l'arrêt de tout apport protéique, le taux d'histidine de nos témoins est dans les limites de la normale citées dans la littérature, ce qui élimine la dilution.

L'histidine peut provenir d'un relargage musculaire. Ceci pourrait donc être un argument en faveur de son caractère indispensable au cours de l'alimentation parentérale exclusive.

Le tryptophane s'élève de façon très significative au cours de la perfusion et reste élevé 3 heures après la fin de la perfusion.

La thréonine (Schéma N° 39), la proline, l'alanine (Schéma N° 44) ne s'élèvent pas de façon significative au cours des perfusions. Ceci plaide en faveur d'un métabolisme rapide.

La sérine (Schéma N° 40), et la glycine (Schéma N° 43) s'élèvent de façon très significative au cours des perfusions et demeurent élevées. Ce phénomène trouve aisément une explication : la glycine est présente à raison de 50 g/l de T.G.C., soit 62 % de l'aminogramme de la solution. L'interconversion sérine-glycine explique l'augmentation de la sérine non contenue dans le T.G.C.



CYCLE DE KREBS DE L'UREE

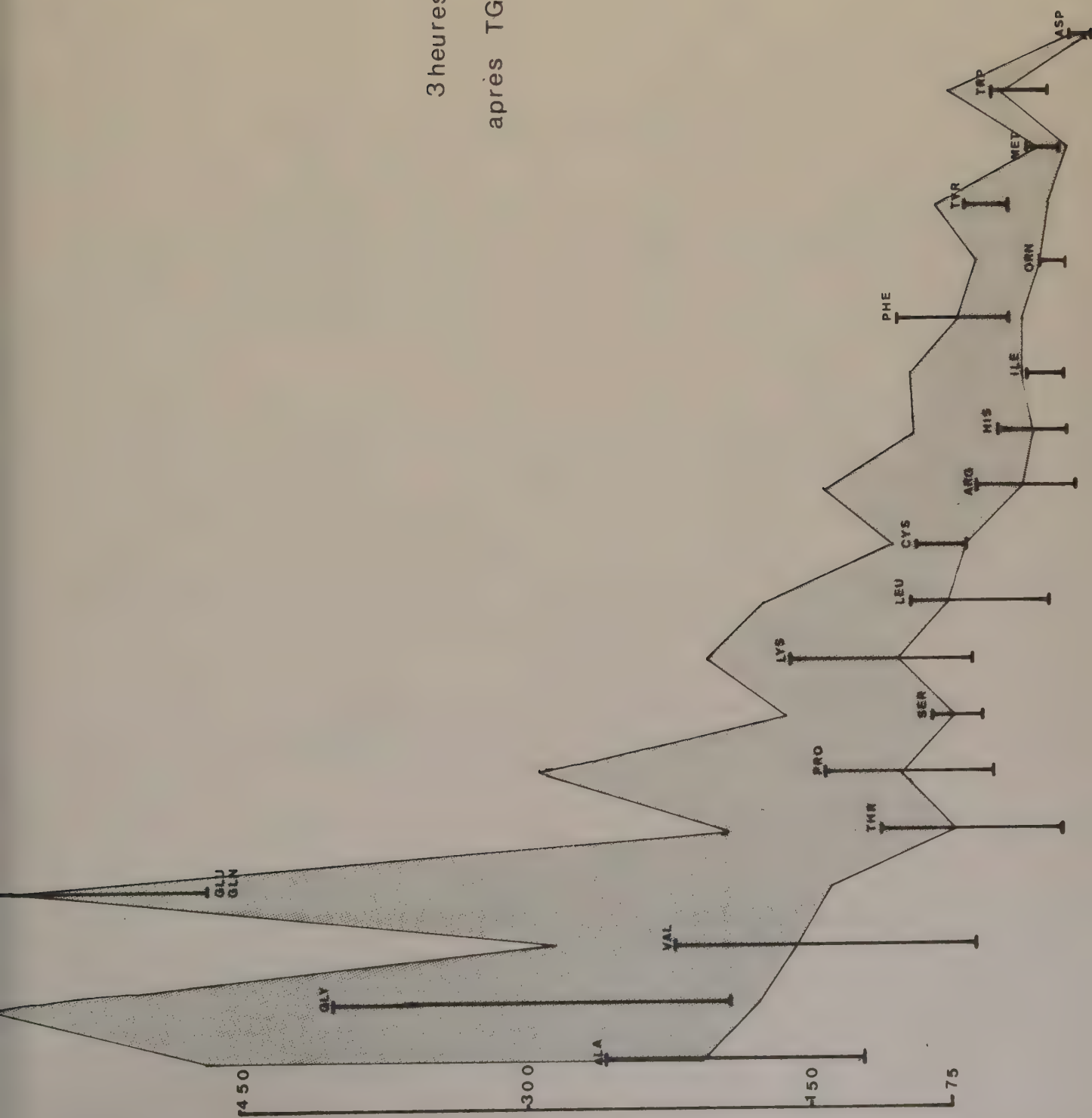
Schéma N° 52

SCHEMA N° 32

Taux des amino-acides ($m \pm 2\sigma$)
3 heures après la perfusion de T.G.C.

En grisé : valeurs extrêmes de SOUPART

3 heures
après TGC



SCHEMAS N° 33 à 50

Valeurs comparées (en $\mu\text{moles/l}$)
avant perfusion

3 heures après le T.G.C.

3 heures après l'H.N.P. 20

pendant le T.G.C.

pendant l'H.N.P. 20

En grisé clair valeurs extrêmes de SOUPART

En grisé sombre

. à gauche quantité contenue dans
le T.G.C.

. à droite quantité contenue dans
l'H.N.P.

(le chiffre indique le nombre de
grammes par litre d'acide-amino dans
la perfusion).

SCHEMAS

N° 33

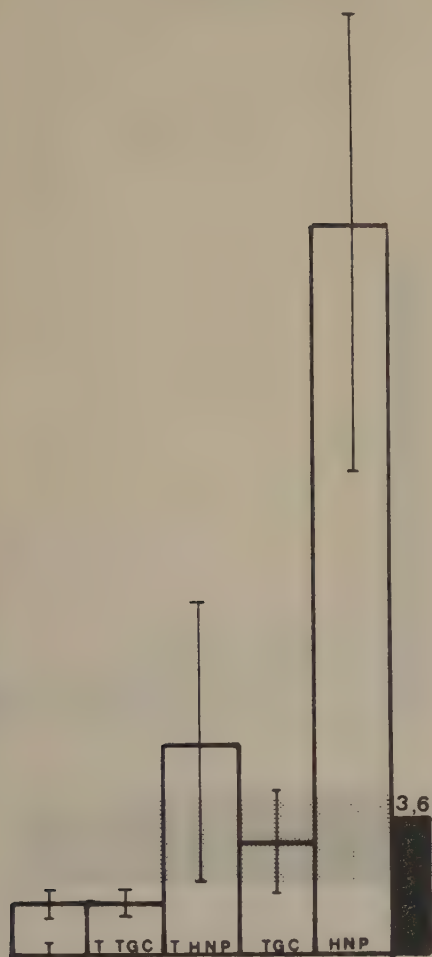
N° 34

N° 35

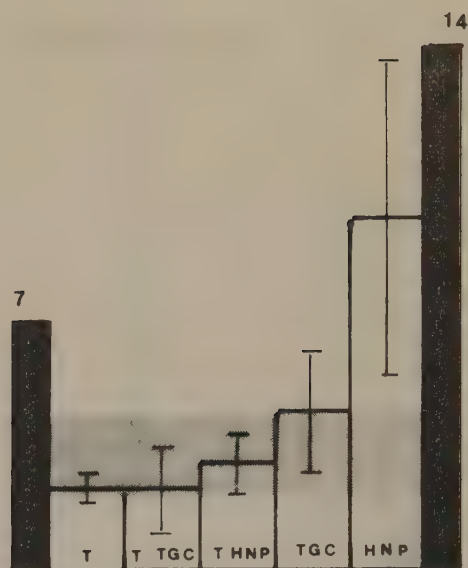
N° 36

ORNITHINE

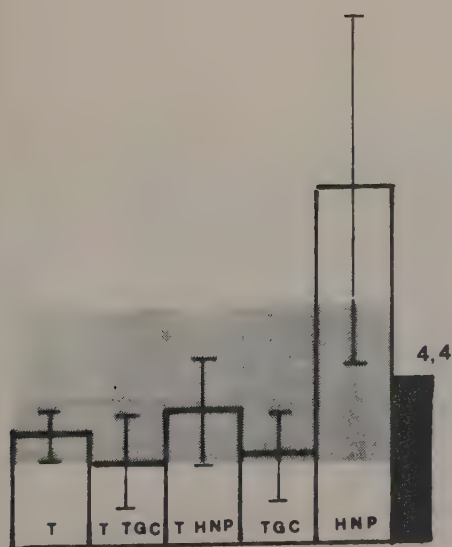
111



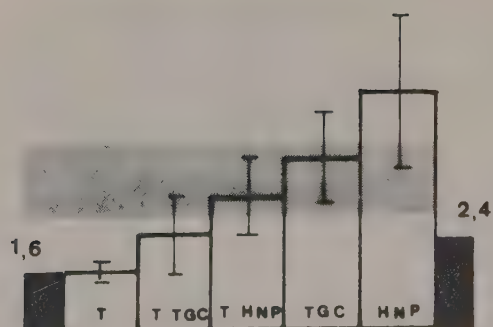
LYSINE



HISTIDINE



TRYPTOPHANE



SCHEMAS

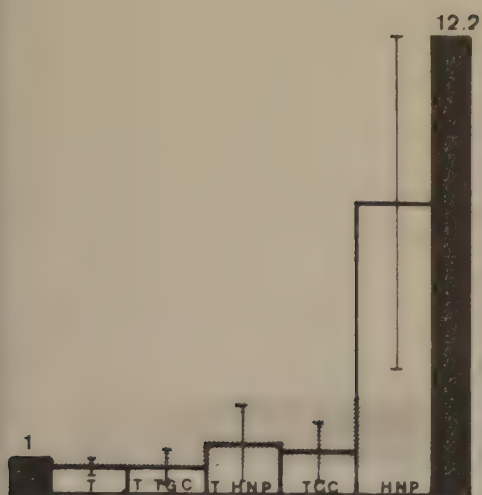
N° 37

N° 38

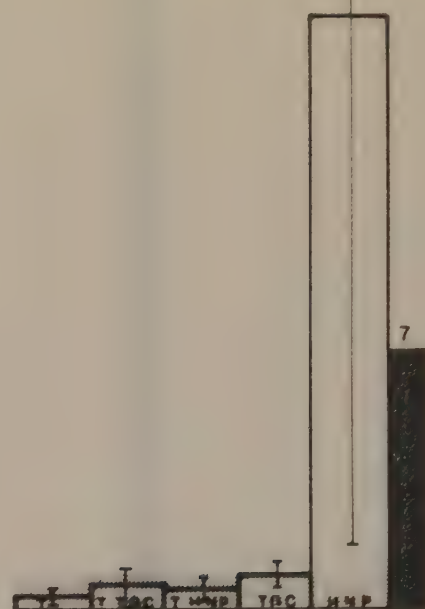
N° 39

N° 40

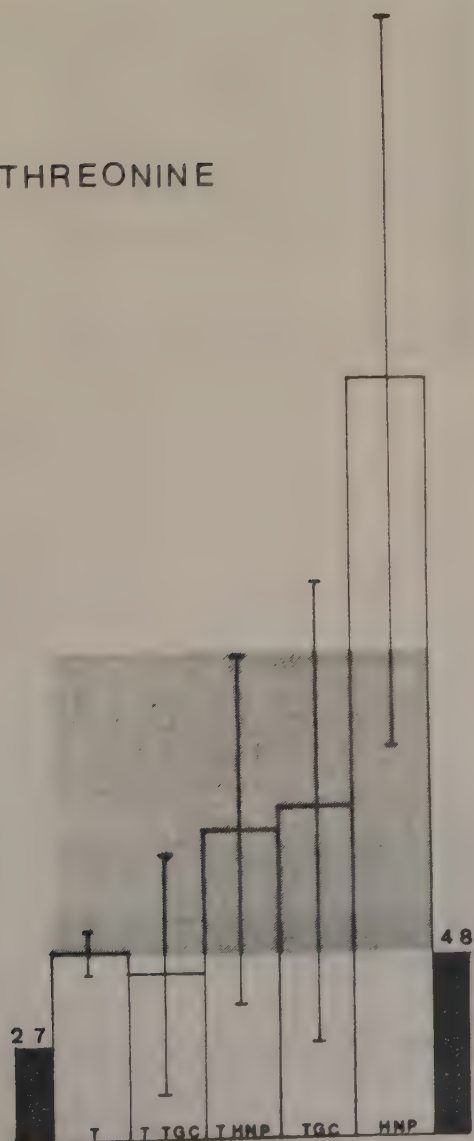
ARGININE



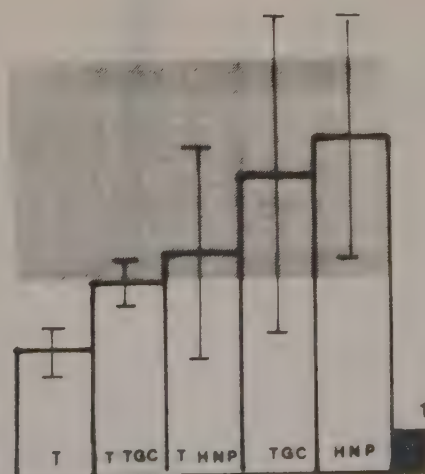
Ac ASPARTIQUE



THREONINE



SERINE



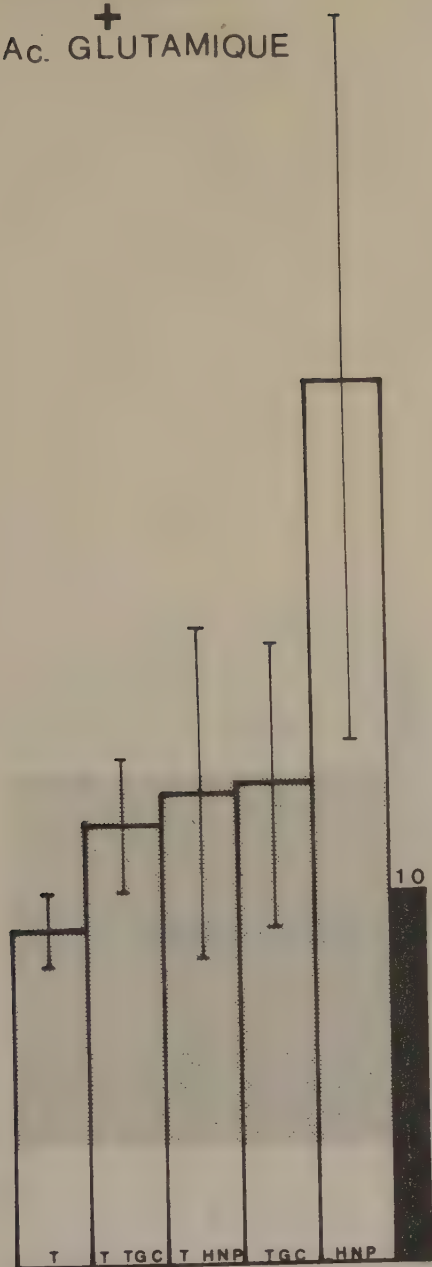
SCHEMAS

N° 41

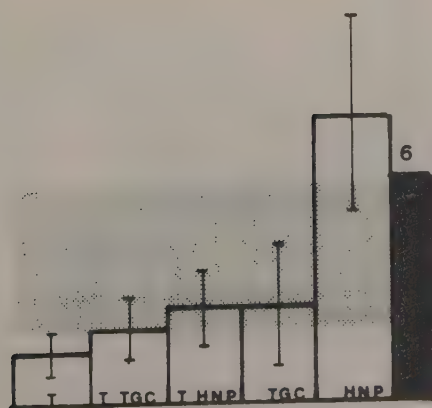
N° 43

N° 42

Ac. GLUTAMIQUE

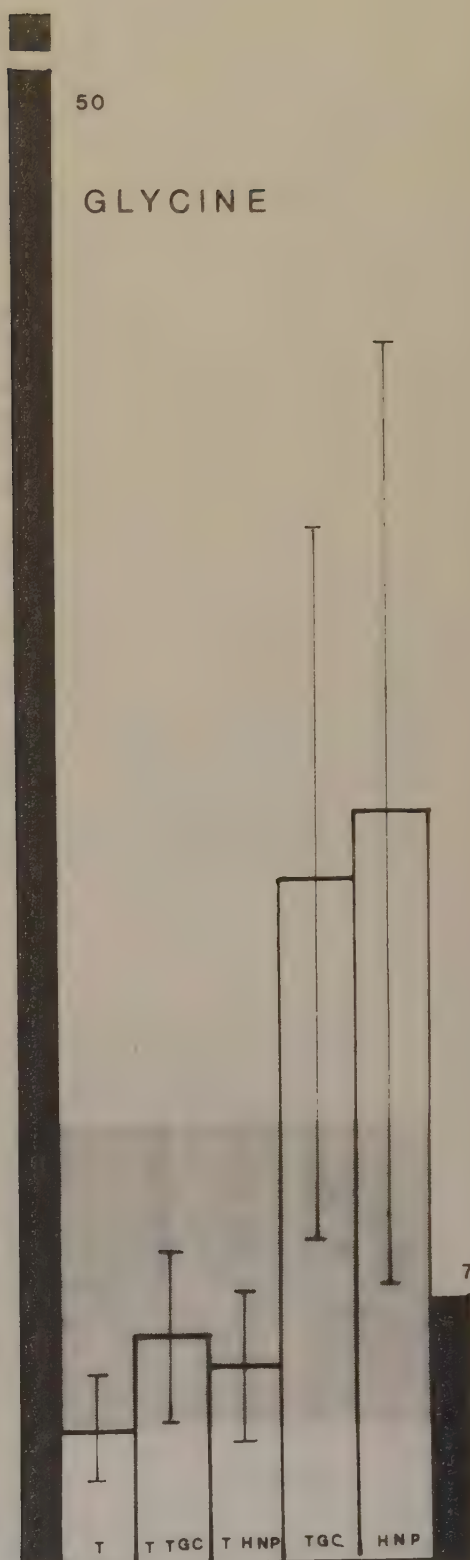


PROLINE



50

GLYCINE



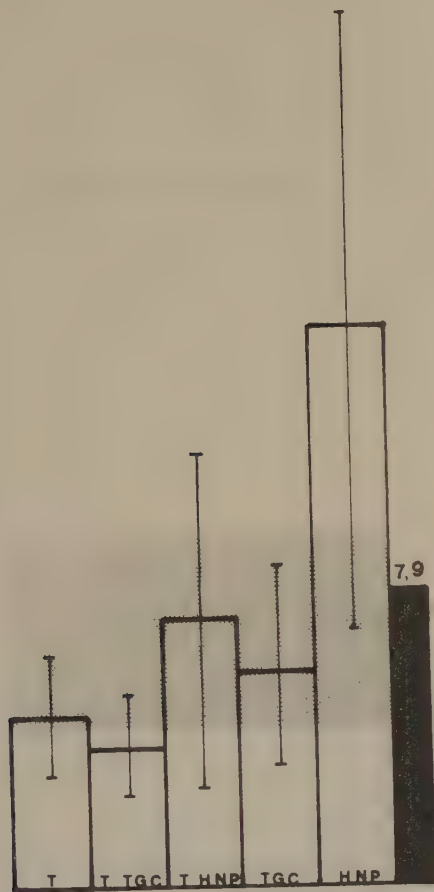
7

SCHEMAS

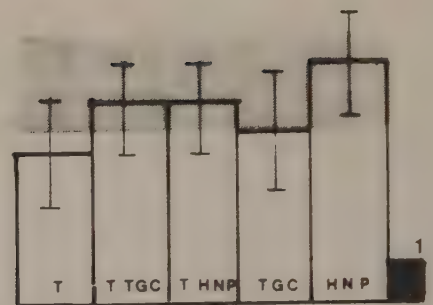
N° 44

N° 46

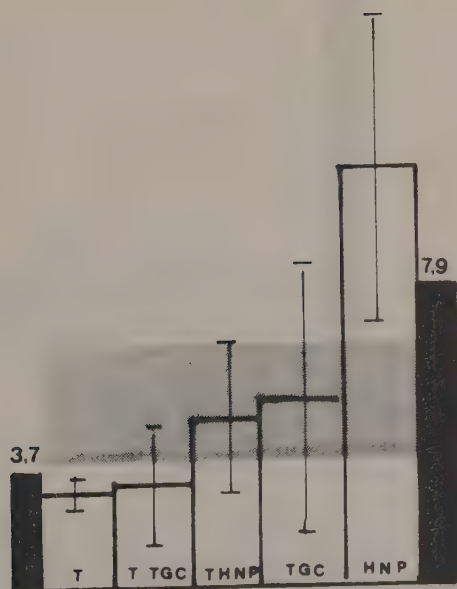
N° 45



CYSTEINE



VALINE



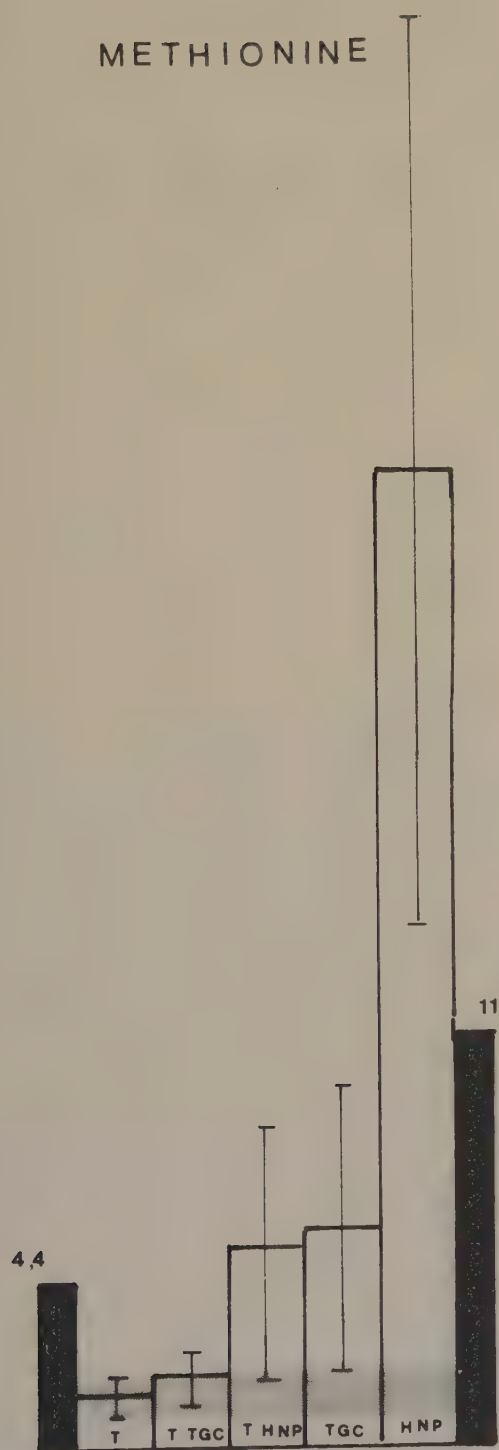
SCHEMAS

N° 48

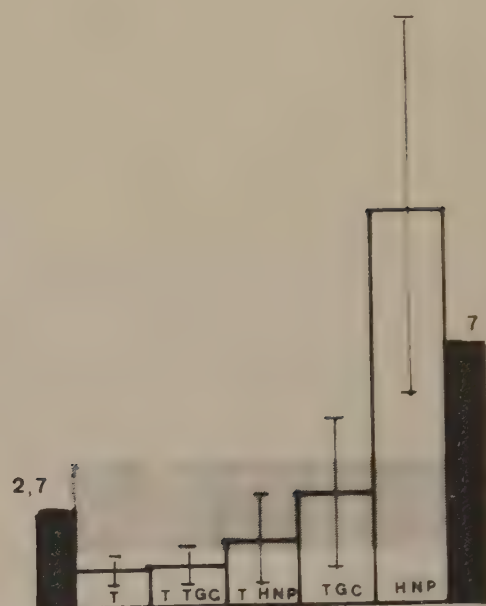
N° 47

N° 49

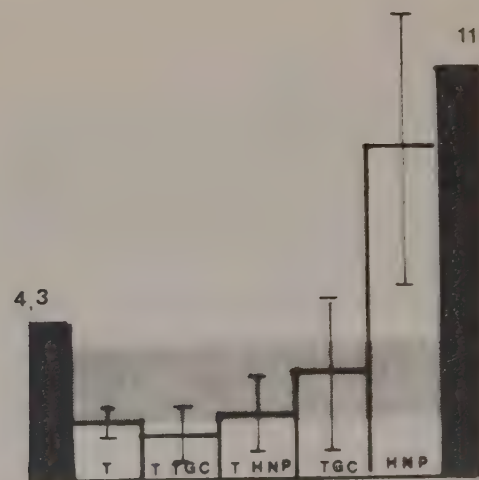
METHIONINE



ISOLEUCINE



LEUCINE



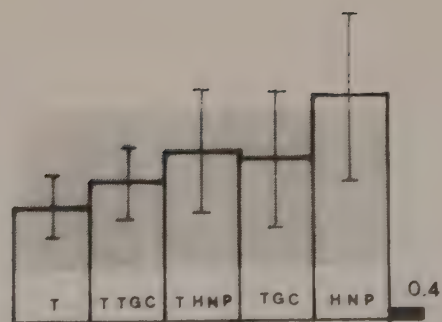
SCHEMAS

N° 50

N° 51

PHENYL-ALANINE

TYROSINE



Parmi les acides aminés à chaîne latérale ramifiée, seule l'isoleucine (Schéma N° 48) augmente de façon significative en cours de perfusion. Trois heures après la fin de la perfusion, on ne retrouve aucune augmentation significative. Ces faits confirment le métabolisme rapide de ces acides aminés (Schémas N° 45, 48, 49).

La cystéine ne supporte pas de variations significatives. Il est cependant à remarquer que les taux moyens en cours de perfusions sont inférieurs aux taux mesurés trois heures après la fin de la perfusion.

La méthionine s'élève significativement en cours de perfusion, mais revient rapidement à des taux normaux.

La tyrosine (Schéma N° 50) n'augmente pas de façon significative.

Par contre la phénylalanine (Schéma N° 51) présente dans le T.G.C. augmente de façon très significative, mais de façon transitoire.

Au total :

Après la perfusion de trophysan glucidique concentré, il semble que l'uréogénèse soit augmentée (à confirmer par l'étude de l'élimination de l'urée urinaire sous perfusion).

Quelques acides aminés restent à des taux élevés par rapport aux témoins :

- . le tryptophane (Schéma N° 36) (mais à des taux comparables aux valeurs basses de la normale);

- . la glycine (en rapport avec de grandes quantités contenues dans le T.G.C.) ;

- . la sérine ;

- . quant à l'histidine, elle est la seule à être abaissée.

3. Comparaison entre les deux solutés pendant et 3 heures après perfusion (Tableau N° 9)

ACIDES AMINES	PENDANT		3 h. APRES	
	T.G.C.	H.N.P. 20	(T)T.G.C.	(T)H.N.P. 20
ORN		0,001		0,05
LYS*		NS		NS
HIS		0,01		NS
TRY*		NS		NS
ARG*		0,01		NS
ASP		0,05		NS
THR*		0,05		NS
SER		NS		NS
GLU				
+		0,05		NS
GLN				
PRO		0,01		NS
GLY*		NS		NS
ALA		0,05		NS
VAL*		0,05		NS
CYS		0,05		NS
MET*		0,01		0,05
ILE*		0,01		NS
LEU*		0,01		NS
TYR		NS		NS
PHE*		0,01		NS

*acides aminés contenus dans le T.G.C.

TABLEAU N° IX

Pendant les perfusions d'H.N.P. 20 et de T.G.C.

certains acides aminés ne présentent pas de différences significatives :

- . la lysine, le tryptophane, la glycine (présents dans le T.G.C.) ;

- . la sérine, la tyrosine (non contenus dans le T.G.C.).

Pour ces acides aminés, hormis le tryptophane, on peut invoquer un métabolisme rapide limitant les pics que l'on serait en droit d'attendre (en particulier pour la glycine : le T.G.C. en contient 50 g/l).

Le tryptophane, au contraire, doit être lentement métabolisé car il reste très élevé par rapport aux témoins après H.N.P. 20 et T.G.C. (2,40 g dans l'H.N.P. 20 et 1,60 g dans le T.G.C.).

Cependant, les taux plasmatiques ne sont jamais très élevés par rapport à ceux de la littérature. Son apport est indispensable mais de faibles taux semblent suffisants.

Pour tous les autres acides aminés, on observe des différences significatives avec des valeurs de l'aminogramme plasmatique plus élevées lors de la perfusion de l'H.N.P. 20 que lors de la perfusion du T.G.C. Ceci est explicable par une concentration en acides aminés plus élevée dans l'H.N.P.20.

3 heures après la fin de la perfusion d'H.N.P. 20 et de T.G.C. :

seuls 2 acides aminés restent élevés : ornithine (Schéma N° 33) et méthionine (Schéma N° 47).

On peut évoquer un apport trop important dans l'H.N.P. 20. Cependant l'augmentation des taux d'ornithine pendant la perfusion de T.G.C. (qui n'en contient pas) ne plaide pas en cette faveur. Il semble plus licite de penser à une augmentation de cet intermédiaire par stimulation du cycle de l'urée. Ainsi, indépendamment de l'augmentation due à l'apport exogène, l'augmentation de sa synthèse serait en rapport avec la quantité globale d'azote perfusé.

Pour ce qui est de la méthionine, il semble que l'apport de l'H.N.P. 20 (11 g) soit responsable de cette élévation, alors qu'avec du T.G.C. (4,40 g), elle est normalement métabolisée. Rappelons que 3 heures après T.G.C., les taux de méthionine sont normaux, alors que 3 heures après H.N.P. 20, les taux restent 2 fois 1/2 plus élevés que les taux maxima cités par SOUPART.

RAPPORTS ACIDES AMINES NON ESSENTIELS / ACIDES AMINES ESSENTIELS

Il n'est pas possible actuellement de trouver une corrélation entre l'état métabolique des sujets et le rapport acides aminés non essentiels / acides aminés essentiels, comme au cours de la malnutrition (rapport augmenté), ou de l'état de stress (rapport diminué) après la perfusion d'H.N.P. 20 ou de T.G.C.

Ainsi la comparaison des aminogrammes après perfusion d'H.N.P. 20 et de T.G.C. permet :

- . de confirmer les études de GHADIMI à propos des acides aminés à chaîne latérale ramifiée. Leur métabolisme rapide en fait un matériau facilement assimilable. Il en est de même pour les acides aminés glucoformateurs apportés en grande quantité : glycine, acide glutamique, aspartate, lysine, arginine;

- . d'émettre certaines hypothèses :

- une augmentation de l'uréogénèse fonction de l'apport azoté,

- un "relargage" musculaire de l'histidine.

La phénylalanine et la méthionine semblent apportées en excès dans l'H.N.P. 20. Quant à la diminution de la cystéine au cours de la perfusion de T.G.C., elle reste inexpliquée.

Nous n'avons pas pratiqué d'aminogrammes urinaires au cours de cette étude. La diminution des taux plasmatiques d'amino-acides que nous avons observée après perfusion pourrait être due à une élimination urinaire considérablement accrue.

Cependant, certains travaux ont montré que l'élimination des amino-acides au cours de l'alimentation parentérale reste modérée (JACOBSON, in 9 ; 26).

Selon JACOBSON, seule l'élimination de la glycine, de la tyrosine et de l'histidine dépasse 10 %, sans excéder 20 % (9).

Ces constatations rejoignent celles de G. FRANCOIS et F. GOUIN qui ont proposé un index d'élimination urinaire pour chacun des amino-acides. Les index d'élimination les plus élevés sont ceux de l'histidine et de la tyrosine (26).

Il paraît donc peu vraisemblable, même en ce qui concerne la tyrosine et l'histidine, que l'élimination urinaire soit responsable de la décroissance plasmatique observée.

C O N C L U S I O N S

Nous nous sommes proposés d'apprécier le retentissement de l'alimentation parentérale exclusive sur l'aminogramme plasmatique. L'originalité de notre démarche réside dans la comparaison de l'aminogramme pendant et trois heures après la fin d'une perfusion de deux solutés d'acides-amino, quantitativement et qualitativement différents.

Les aminogrammes ont été déterminés par chromatographie sur colonne de résine échangeuse d'ions.

Nos sujets ont été répartis en trois groupes :

Deux sujets en équilibre métabolique et n'ayant aucun apport azoté depuis 12 heures nous ont servi de témoins ;

six patients ont été perfusés avec du T.G.C. apportant 13,10 g d'azote α -aminé au litre et contenant les huit acides-amino essentiels plus la glycine et l'arginine ;

huit patients ont été perfusés avec de l'H.N.P. 20 apportant 20 g d'azote α -aminé au litre et contenant les 20 acides-amino nécessaires aux synthèses protéiques.

Tous les patients -y compris les témoins- étaient en alimentation parentérale exclusive depuis au moins quatre jours.

L'acidémie totale des deux témoins se situe dans les valeurs basses de la normale. L'aminogramme plasmatique ne révèle ni carence isolée, ni modifications susceptibles de reproduire un état pathologique connu.

Lors des perfusions d'acides-amino, l'acidémie totale s'élève franchement au-dessus de la normale sans atteindre des concentrations toxiques.

Pendant la perfusion de T.G.C., seule la glycine s'élève au-dessus de la normale à cause des quantités perfusées (50 g/l). Paradoxalement certains acides aminés non contenus dans le T.G.C. s'élèvent également sans dépasser pourtant des valeurs normales : ce sont les acides aminés les plus facilement transaminables (ac. aspartique, glutamique, ac. glutamique) ou substrats de l'uréogénèse (ornithine). Inversement l'arginine bien que perfusée ne s'élève pas. Ceci permet de postuler une augmentation de l'uréogénèse et de l'activité de l'arginase. Le taux d'histidine est diminué par rapport aux témoins, et à la limite inférieure des valeurs normales.

Trois heures après la perfusion, seule la phénylalanine reste élevée par rapport aux valeurs normales. Tous les autres acides aminés sont normaux. Le taux d'histidine reste bas.

Pendant la perfusion de H.N.P. 20, tous les acides aminés s'élèvent au-dessus des taux normaux de la littérature, sauf la sérine et la cystéine.

Trois heures après, l'ornithine, la méthionine et la phénylalanine restent élevées par rapport aux taux de la littérature.

Trois heures après les perfusions, la comparaison des aminogrammes montre des taux d'ornithine et de méthionine plus élevés chez les patients perfusés avec de l'H.N.P. 20 ($p < 0,05$) que chez les patients perfusés avec le T.G.C.

CONCLUSIONS

ceci nous permet de conclure:

- La présence d'Histidine paraît souhaitable dans les solutions perfusées.
- La phéyl. alanine et la méthionine semblent en quantités trop élevées dans l'H.N.P. 20.
- L'urogènes paraît stimulée par les perfusions d'acides aminés.
- L'aminogramme des patients en alimentation parentérale exclusive ne révèle pas d'anomalies importantes par rapport aux sujets Sains Pourvis les 2.
- L'aminogramme plasmatique reste cependant une méthode grossière d'appréciation du pool des Acides Amino libres, et plus généralement du métabolisme protéolique -

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

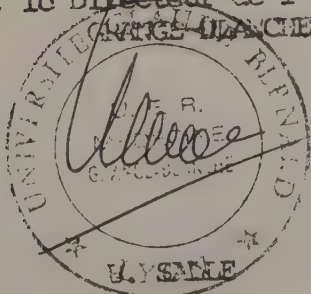
LE PRÉSIDENT
Professeur R. Deleuz

[Signature]

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 15 FEB. 1977

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
ANGE DANCIE,



Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,



[Signature]

B I B L I O G R A P H I E

1. ADIBI S.A.

Influence of dietary deprivations on plasma concentration of free Amino-acids of Man
J. Appl. Physiol. 1968, 25, 1 : 52-57

2. ADIBI S.A., DRASH A.L.

Hormone and amino-acid levels in altered nutritional states
J. Lab. Clin. Med. 1970, 76, 5 : 722-732

3. ARCHAMBAUD J.

Bibliographie et Recherche Documentaire en Médecine et Pharmacie
1 vol. ed. Sandoz 1970, 494 pages

4. ARMSTRONG M., STAVE U.

A study of plasma Free Amino-Acids Levels
I. Study of validity of Amino-Acids Analyses
Metabolism 1973, 22, 4 : 549-561

5. ASSAN R.

Le jeûne et sa régulation hormonale
in "Hormones et régulations métaboliques hydro-électrolytique, glucidique et lipidique"
1 vol. Masson 1973, Paris, 373 pages

6. BASSETT S.H., WOODS R.R., SHULL F.W., MADDEN S.C.

Parenterally administered amino-acids as a source of protein in man
New Engl. J. Med. 1944, 230, 4 : 106-108

7. BESANCON F.

Votre première publication
Expansion Scientifique Française, 1 vol. 2ème ed.,
Paris 1974, 148 pages

8. BIGWOOD E.J., SCHRAM E., SOUPART P. et VIS H.

in Exposés annuels de biochimie. XXIIIème série 1961,
p. 9-86
(Boulanger P., Jayle M.F., Roche J., Polonowski J.)

9. CONGRES INTERNATIONAL DE NUTRITION PARENTERALE
Montpellier 1974, 871 pages
10. CROFFORD O.B., FELTS P.W. and LACY W.W.
Effect of glucose Infusion on the Individual plasma
free amino acid in Man
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 117 : 11-14
11. DELIGNE P., WRETLIND A.
Alimentation parentérale totale
II. Protéines et acides aminés
Ann. Anesth. Franç. 1966, VII, 4 : 773-785
12. DICKINSON J.C., ROSENBLUM H., HAMILTON P.B.
Ion exchange chromatography of the free amino-acids
in the plasma of new-born infant
Pediatrics 1965, 36 : 2
13. DOCUMENTA GEIGY :
Tables Scientifiques
1 vol. 7ème éd. Bâle 1972, 864 pages
14. ELMAN R.
Intravenous injection of amino-acids in regeneration
of serum protein following severe experimental
hemorrhage
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1937, 36 : 867-870
15. ELMAN R. and WEINER D.O.
Intravenous alimentation with special reference to
protein (amino-acid) Metabolism
J. Amer. Med. Ass. 1939, 112 : 796-802
16. EVERSON T.C., FRITSCHER M.J.
The individual essential amino-acids in plasma and
urine of surgical patients
Surgery 1951, 30 : 931-943
17. FEIGIN R.D., KLAIMER A.S. and BEISEL W.R.
Factors affecting circadian periodicity of Blood
Amino-Acids in Man
Metabolism 1968, 27, 9 : 764-776
18. FELIG P.
Intravenous nutrition : Fact and Fancy
New Engl. J. 1976, 294, 26 : 1455-1456
19. FELIG P., MARLISS E., CAHILL G.F.
Metabolic pathways in starvation
in Régulation de l'Equilibre Energétique chez l'Homme
1 vol. Masson éd. Paris 1973, 353 pages

20. FELIG P., OWEN O., WAHREN J., CAHILL G.
Amino-Acid Metabolism during Prolonged Starvation
J. Clin. Invest. 1969, 48 : 584-594
21. FELIG P. and WAHREN J.
Amino-Acid Metabolism in Exercise Man
J. Clin. Invest. 1971, 50 : 2703-2714
22. FLORKIN M., SCHOFFENIELS E.
Biochimie et Biologie moléculaire
1 vol. Desoer 1967, 578 pages
23. FOURTANIER G., MASON J.
L'hyperalimentation parentérale chez l'adulte
Rev. Med. Toulouse 1974, X : 51-68
24. FRANCOIS G., FAIZENDE J.
Le métabolisme des protides
A.A.F. 1976, XVII, 5 : 1D-7D
25. FRANCOIS G., GOUIN F., FAIZENDE J.
L'apport azoté parentéral
Sud Médical et Chirurgical Corse Médit. Médic. 1972,
XVIII, n° 209 : 73-86
26. FRANCOIS G., GOUIN F., GAYTE-SORBIER A.
An Index Used in Qualitative Evaluation of Amino-Acid
Solutions
La Settimana Medica, 1976, 63, 8-9 : 525-529
27. FÜRST P., HALLGREN B., JOSEPHSON B. and VINNARS E.
Parenteral Nutrition by a solution of crystalline
Amino-Acids
Acta Med. Scand. suppl. 1967, 472 : 283-293
28. GARLICH J.D., BAZZANO G., OLSON R.E.
Changes in plasma Free Amino-Acid Concentrations in
Human Subjects on Hypocholesterolemic Diets
Am. J. Clin. Nut. 1970, 23, 12 : 1626-1638
29. GHADIMI H.
Total Parenteral Nutrition
1 vol. John Wiley and Sons. New-York 1975
30. GOUIN F., SICARD-DESNUELLE M.P., CECCALDI J., RICORDEAU F.
Intérêt de l'apport azoté dans l'alimentation parenté-
rale postopératoire
Marseille Chirurgical 1971, XXIII, n° 1 : 50-55

31. GULLIMO P., WINITZ M., BIRNBAUM S.M., CORNFELD J.,
OTEY M.C. and GREENSTEIN J.P.
Studies on the metabolism of Amino-Acids
Arch. Biochem. 1956, 64 : 319-332
32. JEAN R., CASTEL J., RIEU D., MONTOYA F., ALQUIER J.,
BELAY J.M., DUBAR J.
Acides aminés plasmatiques au cours de l'alimentation
parentérale par l'aminosol Vitrum
S.P.E.I. éd. Paris 1974
33. LABADIE P.
Le cycle Glucose-Alanine
Rev. Prat. 1976, 26, 43 : 3023-3030
34. LABORIT G.
Métabolisme des protéines
Encycl. Med. Chir. Paris. Anesthésie-Réanimation,
2.1974, 36885 C.10
35. LIDSTROM F. and WRETLIND K.A.J.
Effects of dialysed casein Hydrolysate : the effect
of intravenous administration of a dialysed enzymatic
casein Hydrolysate (aminosol) of the serum concentra-
tion and on the urinary excretion of amino-acids ,
peptides and nitrogen
Scandinav. J. Clin. and Lab. Invest. 1952, 4 : 167-178
36. LOUISOT P.
Métabolisme des protéines
1 vol. Simep éd. Lyon
37. LUYCKX A.
Sécrétion de l'insuline et du glucagon
Masson éd., Paris 1974, 338 pages
38. MARLISS E.B., AOKI T.T., POZEFSKY T., MOST A.S. and
CAHILL G.F.
Muscle and Splanchnic glutamine and glutamate meta-
bolism in postabsorptive and starved man
J. Clin. Invest. 1971, 50 : 814
39. MARRS T., ADDISON J., BURSTON D. and MATTHEWS D.
Changes on plasma amino-acids concentrations in man
after ingestion of an amino-acid Mixtures simulating
casein and a tryptic hydrolysate of casein
Br. J. Nutr. 1975, 34 : 259-265
40. MILNE M.D.
Pharmacology of Amino-Acids
Clin. Pharmacol. Ther. 1968, 9, 4 : 484-516

41. MOTIN J., BOULETREAU P., PETIT P., LATARJET J., PONCET J.
Etude du métabolisme protéidique et devenir des Acides aminés chez 5 malades de réanimation en phase post-agressive
Anesth. Ann. Réan. 1973, 30 : 633
42. MUNRO H.N.
The role of Insulin in the Regulation of Protein Metabolism
Vitamins Hormones 1961, 19 : 95
43. MUNRO H.N.
Amino-Acid Requirements and Metabolism in Relation to parenteral nutrition
Congrès International de Nutrition parentérale
Montpellier 1974
44. MUNRO H.N. and ALLISON J.B. (Eds)
Mammalian Protein Metabolism
2 vol. New-York, Academic Press 1964, 566 pages et 642 pages
45. OEPEN H. and OEPEN I.
Geschechtes spezifische Konzentration sunterschiede der Serum amino sauren
Klin. Wochenschr. 1965, 43 : 211
46. PETERS J.H., LIN S.C., BERRIDGE B.J. Jr., CUMMINGS J.G. and CHAO W.R.
Amino-Acids including asparagine and glutamine in plasma and urine of normal human subjects
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1969, 131 : 281
47. PONCET J., SALLE B.
Effet d'une charge orale en acides aminés sur l'acido-aminoacidémie et l'acido-aminoacidurie chez le prématuré
Pédiatrie 1972, XXVII, 3 : 267-274
48. ROSE W.C.
Amino-Acid Requirements of Man
Fed. Proc. 1949, 8 : 546-555
49. SAPIR D.G., OWEN O.E., POZEFSKY T., WALSER M.
Nitrogen Sparing Induced by a Mixture of Essential Amino-Acids Given Chiefly as Their Keto Analogues during Prolonged Starvation in Obese Subjects
J. Clin. Invest. 1974, 54 : 974-980
50. SCRIVER Ch., CLOW C., LAMM P.
Plasma amino-acids: screening quantation, and interpretation
Am. J. Clin. Nutr. 1971, 24 : 876-890

51. SHOHL A.T., BUTLER A.M., BLACKFAN K.D. and MAC LACHLAN E.
Nitrogen Metabolism during oral and parenteral
administration of Amino-Acids of Hydrolysed casein
J. Pediat. 1939, 15 : 469-475
52. SOUPART P.
Clin. Chim. Acta 1959, 4 : 265-271
53. SOUPART P. dans HOLDEN J.T.
Amino-Acids Pools
Elsevier Amsterdam 1962
54. SPACKMAN D.H., STEIN W.H. and MOORE S.
Automatic Recording Apparatus for use in the chroma-
tography of Amino-Acids
Annal. Chem. 1958, 30 : 1190
55. STEIN W.H. et MOORE S.
J. Biol. Chem. 1954, 211 : 915
56. SWENDSEID M.E., KOPPLE J.D.
Nitrogen Balance, Plasma Amino-Acid Levels and Amino-
Acid Requirements
Trans. N.Y. Ac. Sci. 1973, 11, 35 : 471-479
57. SWENSEID M.E., STEWART P.D., TUTTLE G., ERNST J.,
DRENICK M.D., CLARICA B., JOVEN Ph. D. and MASSEY F.J.
Plasma Amino-Acid Reponse to glucose administration
in Various Nutritive States
Am. J. Clin. Nutr. 1967, 20, 3 : 243-249
58. SWENDSEID M.E., CHISAE YAMADA, VINYARD E. and FIGUEROA W.
Plasma amino-acids levels in young subjects receiving
Diets containing 14 or 3,5 g nitrogen per day
Amer. J. Clin. Nutr. 1968, 21, 12 : 1381-1383
59. VAIDYANATH N., OSWALD G., TREITLEY G., WEISSENHOFER W.,
MORITZ E., Mc. MENAMY R.H., BIRKHAN R., YUAN T.F.,
BORDER J.F.
Turnover of Amino-Acids in Sepsis and Starvation
Effects of glucose infusion
J. of Trauma 1976, 16, 2 : 125-135
60. VINNARS E.
Metabolic response to Trauma in Acta Anesthesiologica
Scandinavica, suppl. 55, 1974
61. VINNARS E., BERGSTROM J., FURST P.
Influence of the post-operative State on the intracel-
lular Free Amino-Acids in Human Muscle Tissue
Ann. Surg. 1975, 182, 6 : 665-671

62. WEHR R., LEWIS G.

Amino-Acids in Blood Plasma Young and Aged Adult
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 121, n° 2, 349-351

63. WELLER L., MARGEM S., CALLOWAY D. and MEISSMER F.

Serum amino-acids in young men consuming diets
differing in level and pattern of Amino-Acids
Am. J. Clin. Nutr. 1973, 26 : 722-727

64. WRETLIND K.A.J.

The Amino-Acid content of a dialysed enzymatic casein
hydrolysate
Acta Physiol. Scandinav. 1953, 27 : 189-203

65. WURTMAN R., ROSE C., CHWAN CHOU, LARIN F.

Daily Rhythmus in the concentration of various Amino-
Acids in Human Plasma
New Engl. J. of Med. 1968, vol. 279, n° 4 : 171-175

66. YEARICK E.S., NADEAU R.G.

Serum Amino-Acid Reponse to Isocaloric Test Meals
Am. J. Clin. Nutr. 1967, XX, 4 : 338-344

67. ZINNEMAN H.H., NUTTALL F.Q. and GOETZ F.C.

Effects of endogenous Insulin on Human Amino-Acid
Metabolism
Diabetes 1966, 15 : 5

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur Père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

